

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Přírodovědecká fakulta**

Chemie  
Chemie v přírodních vědách



**Radek Coufal**

**Karbonylové deriváty pyrazinu – stavební bloky dynamických kombinatoriálních systémů**

Pyrazine Carbonyl Compounds – Building Blocks in Dynamic Combinatorial Systems

Bakalářská práce

Vedoucí práce:  
Ing. Dušan Drahoňovský, Ph.D.

Praha, 2012

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 31. 8. 2012

Radek Coufal

## Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval školiteli Ing. Dušanu Drahoňovskému, Ph.D. za odborné vedení bakalářské práce, trpělivost, laskavý přístup a veškerou pomoc. Dále bych rád poděkoval RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za proškolení v měření NMR, Mgr. Martinu Poprovi za změření IČ spekter a Dr. Ivaně Císařové za změření a vyřešení rentgenových struktur. Nemalý dík patří také RNDr. Zdeňku Tošnerovi, Ph.D. za změření selektivního NOE. Za přínosné konzultace děkuji prof. RNDr. Jiřímu Vohlídalovi, CSc. V neposlední řadě bych rád poděkoval kamarádu a kolegovi Tomáši Kupovi, který po mém boku strávil v laboratoři nemálo času, za podnětné diskuse a jeho vstřícnou pomoc při problémech všeho druhu. Stejně tak dík patří dalším kamarádům a kolegům, především z katedry organické chemie. Za cenné připomínky k této bakalářské práci pak obzvláště děkuji Bc. Michalu Urbanovi a Petru Motlochovi. Samozřejmě nesmírně velký dík patří mé rodině za veškerou hmotnou i duševní pomoc.

## **Abstrakt**

Tato bakalářská práce pojednává o syntéze bifunkčních karbonylových derivátů pyrazinu, u nichž je dále zkoumán potenciál tvořit dynamické hemiacetaly s monofunkčními alkoholy. Nově připravené, v literatuře nepopsané bifunkční trifluormethyl deriváty, resp. jejich hydráty, jsou schopny tvořit poměrně vysoké procentuální zastoupení hemiacetalů v dynamickém systému. Ze získaných výsledků je zřejmé, že tyto látky mohou nalézt uplatnění např. jako stavební bloky dynamických kombinatoriálních systémů.

## **Abstract**

This bachelor thesis deals with the synthesis of bifunctional carbonyl derivatives of pyrazine, which are further examined for their potential to form dynamic hemiacetals with monofunctional alcohols. Newly prepared, in the literature not yet described bifunctional trifluormethyl derivatives exhibit considerable ability to form hemiacetals in a dynamic system. The obtained results show that these substances may find application as building blocks of dynamic combinatorial systems.

**Klíčová slova:** pyrazin, aldehydy, trifluorketony, hemiacetaly, konstituční dynamická chemie, dynamická kombinatoriální chemie, dynamery, reverzibilní reakce

**Key words:** pyrazine, aldehydes, trifluoroketones, hemiacetals, constitutional dynamic chemistry, dynamic combinatorial chemistry, dynamers, reversible reactions

# Obsah

<b>SEZNAM ZKRATEK .....</b>	<b>6</b>
<b>1. ÚVOD .....</b>	<b>8</b>
<b>2. PŘEHLED PROBLEMATIKY .....</b>	<b>10</b>
2.1 TVORBA HEMIIACETALŮ .....	10
2.2 DYNAMICKÉ POLYMERY .....	12
2.3 SYNTÉZA KARBONYLOVÝCH DERIVÁTŮ .....	13
2.3.1 <i>Syntéza trifluormethylketonů</i> .....	13
2.3.2 <i>Syntéza aldehydů</i> .....	14
<b>3. CÍLE PRÁCE.....</b>	<b>15</b>
<b>4. VÝSLEDKY A DISKUSE .....</b>	<b>16</b>
4.1 SYNTÉZA KARBONYLOVÝCH DERIVÁTŮ PYRAZINU .....	16
4.1.1 <i>Syntéza dikarbaldehydů pyrazinu</i> .....	16
4.1.2 <i>Syntéza bifunkčních trifluormethylketonů pyrazinu</i> .....	18
4.2 TVORBA HEMIIACETALŮ S MONOFUNKČNÍMI ALKOHOLY .....	20
4.2.1 <i>Tvorba hemiacetalů v závislosti na množství přidaného alkoholu</i> .....	20
4.2.2 <i>Tvorba hemiacetalů v závislosti na rozpouštědle</i> .....	25
4.2.3 <i>Koncentrační závislost tvorby hemiacetalů</i> .....	27
4.2.4 <i>Stabilizace hemiacetalů</i> .....	28
4.3 DYNAMICKÉ CHOVÁNÍ A KINETIKA TVORBY HEMIIACETALŮ .....	29
4.3.1 <i>Příprava monofunkčního pyrazinu</i> .....	29
4.3.2 <i>Dynamický charakter hemiacetalů</i> .....	30
4.3.3 <i>Kinetické měření</i> .....	34
<b>5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>36</b>
5.1 OBECNÉ POZNÁMKY K EXPERIMENTÁLNÍ ČÁSTI .....	36
5.2 PRACOVNÍ POSTUPY PRO STUDIUM TVORBY HEMIIACETALŮ .....	37
5.3 SYNTÉZA DERIVÁTŮ PYRAZINU .....	38
<b>6. ZÁVĚR.....</b>	<b>44</b>
<b>LITERATURA .....</b>	<b>45</b>
<b>PŘÍLOHY .....</b>	<b>47</b>
RENTGENOSTRUKTURNÍ DATA .....	48
VYBRANÁ <sup>1</sup> H NMR SPEKTRA .....	50
VYBRANÁ <sup>19</sup> F NMR SPEKTRA .....	55
DYNAMICKÉ VÝMĚNY .....	58

## Seznam zkratek

Bn	benzyl
BnOH	benzylalkohol
Bu	<i>n</i> -butyl
BuOH	butan-1-ol
b.t.	bod tání
Bz <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	dibenzoylperoxid
CDC	Constitutional Dynamic Chemistry - konstituční dynamická chemie
d	dublet
dd	dublet dubletu
DCC	Combinatorial Dynamic Chemistry - kombinatoriální dynamická chemie
DCLs	Dynamic Combinatorial Libraries - dynamické kombinatoriální knihovny
DCM	dichlormethan
DME	dimethoxyethan
DRIFT	Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform – FTIR měřený difuzní reflexí
EtOAc	ethyl-acetát
ESI	Elektrospray Ionization – ionizace elektrosprejem
Hex	hexan
HPLC	High Performance Liquid Chromatography – vysoce účinná kapalinová chromatografie
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry – hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
k	kvartet
kd	kvartet dubletu
l.t.	laboratorní teplota
m	multiplet
Me	methyl
MeCN	acetonitril
MeOH	methanol
ms	molekulové síto
MW	Microwave – mikrovlna
NCS	<i>N</i> -chlorsukcinimid
ni	nízká intenzita
NMR	nukleární magnetická rezonance
NOE	Nuclear Overhauser effect – nukleární Overhauserův efekt
Ph	fenyl
(PhO) <sub>2</sub> O	anhydrid kyseliny benzoové

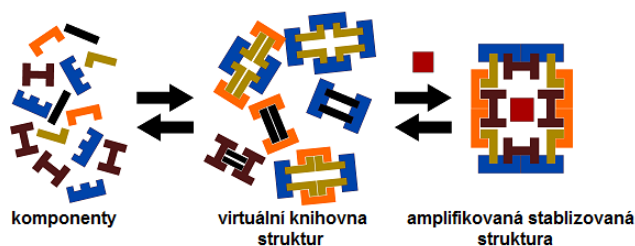
pz	pyrazin
RVO	rotační vakuová odparka
s	singlet
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluorid
THF	tetrahydrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography – tenkovrstvá chromatografie
TMS	tetramethylsilan
TMS-CF <sub>3</sub>	(trifluormethyl)trimethylsilan (Ruppertovo činidlo)
TMSO	trimethylsilyl ether
vi	vysoká intenzita
vni	velmi nízká intenzita

# 1. Úvod

Dynamická kombinatoriální chemie, dále jen DCC<sup>1</sup> (**D**ynamic **C**ombinatorial **C**hemistry), je definována jako kombinatoriální chemie podléhající termodynamické kontrole. Její počátky je možné datovat do devadesátých let minulého století, kdy byla rozvíjena jako přístup pro identifikaci molekul s určitými žádoucími vlastnostmi<sup>1</sup>.

Dosažení termodynamické rovnováhy systému, tzv. dynamické kombinatoriální knihovny (**D**ynamic **C**ombinatorial **L**ibraries<sup>2</sup>, DCLs), je umožněno vzájemnou přeměnou stavebních bloků tohoto systému prostřednictvím reverzibilních kovalentních vazeb nebo nekovalentních interakcí jako například vodíkových vazeb či koordinací kov-ligand.

Jedním z hlavních rysů dynamické kombinatoriální chemie je, že složení systému je dáno termodynamickou stabilitou každé komponenty systému za určitých podmínek experimentu<sup>3</sup>. Distribuce jednotlivých komponent systému v termodynamické rovnováze může být ovlivněna působením různých fyzikálních či chemických stimulů. Tím dochází ke změně konstituce zúčastněných molekul prostřednictvím vzniku a zániku výše zmíněných reverzibilních kovalentních vazeb, resp. nekovalentních interakcí. Jakmile k takovýmto změnám dochází, systém spěje k dosažení termodynamické rovnováhy. Takovéto chování na kovalentní, resp. supramolekulární úrovni definuje literatura<sup>4</sup> jako konstituční dynamickou chemii (**C**onstitutional **D**ynamic **C**hemistry, CDC). Jednou z možností stabilizace určité molekuly v systému virtuální knihovny struktur je nekovalentní interakce s přidáním templátu<sup>1</sup>, ke kterému má tato struktura zvýšenou afinitu. Tím dochází ke změně rovnováhy, která ideálně vede k amplifikaci tohoto člena na úkor ostatních členů systému, tak jak to ilustruje Obr. 1.

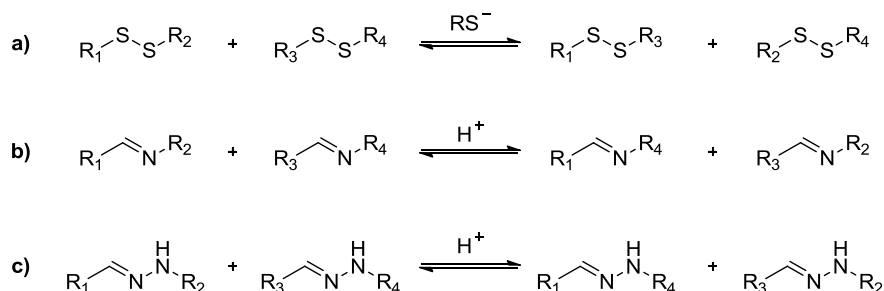


**Obr. 1. Ilustrace amplifikace v dynamické knihovně vlivem přidání templátu do rovnovážné směsi. Jednotlivé komponenty vytváří virtuální knihovnu struktur v termodynamické rovnováze. Následné přidání templátu má za následek amplifikaci té struktury, která má k tomuto templátu největší afinitu.**

Jak již bylo zmíněno, konstituční dynamické systémy využívají flexibility a adaptability supramolekulárních a reverzibilních kovalentních interakcí. Literatura<sup>1,3</sup> uvádí přehled reverzibilních kovalentních reakcí používaných v DCC. Jako příklad je možné zde uvést



výměnu disulfidů (Schéma 1a), výměnu iminů (Schéma 1b) či výměnu hydrazonů (Schéma 1c).



**Schéma 1. Vybrané příklady reverzibilních kovalentních vazeb: a) výměna disulfidů, b) výměna iminů, c) výměna hydrazonů.**

Další odkazy na práce týkající se DCC lze nalézt v literatuře<sup>1,3</sup>.

Reverzibilní reakce používané v DCC musí splňovat několik požadavků: (i) musí být reverzibilní na rozumné časové škále; (ii) jelikož dosažení rovnováhy a selekční proces probíhá ideálně současně, reverzibilní reakce musí být kompatibilní s experimentálními podmínkami selekčního procesu zahrnující funkční skupinu stavebních bloků a templátu, rozpouštědlo a pH; (iii) reakční podmínky musí být mírné (např. teplota, tlak a koncentrace); (iv) všechny komponenty systému musí být za rovnováhy rozpustné; (v) mělo by být možné kineticky „zmrazit“ vybrané komponenty systému, což by umožnilo jejich izolaci; (vi) ideálně by všechny komponenty systému měly být isoenergetické, aby se zabránilo vytvoření reakční směsi, která výrazně upřednostňuje určité produkty, což by mělo za následek, že změna rovnováhy jiným směrem by byla energeticky náročná.<sup>3</sup>

Analýza kombinatoriálních systémů a izolace jednotlivých komponent pomocí běžných technik jako například HPLC v některých případech není možná bez „zamrznutí“ dynamicity systému. Např. hydrazony, disulfidy či acetalu lze analyzovat běžně přímo technikami HPLC, ovšem v případě iminů či hemiacetalů je jejich dynamicita pro takové analýzy překážkou. V případě iminů se tento problém řeší zmíněným „zamrznutím“ dynamicity prostřednictvím redukce na aminy<sup>5</sup>. Klíčovou roli při analýzách dynamických systémů hrají techniky jako je nukleární magnetická rezonance, elektronová mikroskopie, popř. hmotnostní spektrometrie.

Jednou z reverzibilních reakcí je také tvorba hemiacetalů z karbonylových sloučenin a alkoholů. Právě studiem tvorby hemiacetalů odvozených od karbonylových derivátů pyrazinu se tato práce zabývá.

## 2. Přehled problematiky

### 2.1 Tvorba hemiacetalů

Hemiacetaly vznikají reverzibilní kondenzací karbonylových sloučenin s alkoholy (viz Schéma 2). Většinou představují relativně nestabilní intermediáty při kysele katalyzované tvorbě acetalů, nejsou-li nějakým způsobem efektivně stabilizovány, např. strukturně tvorbou stabilních 5 až 6 členných cyklů, jako je tomu v případě cyklických forem sacharidů.

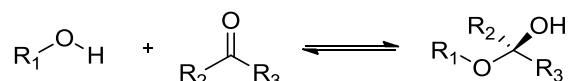
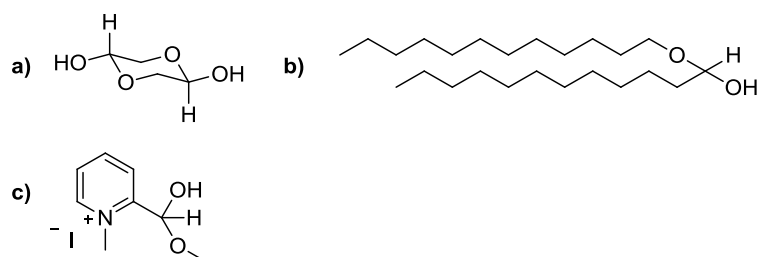


Schéma 2. Tvorba hemiacetalů.

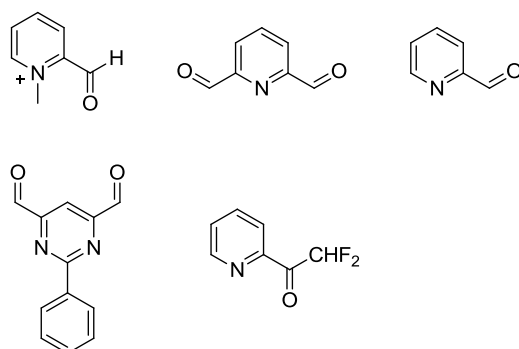
Literatura<sup>6</sup> uvádí přehledově několik typů dalších známých stabilních hemiacetalů (viz Obr. 2). Důvodem stability těchto hemiacetalů je: **a)** tvorba silných vodíkových vazeb, **b)** silné van der Waalsovy interakce, **c)** zvýšená reaktivita karbonylové funkční skupiny.



Obr. 2. Příklady stabilních hemiacetalových struktur.

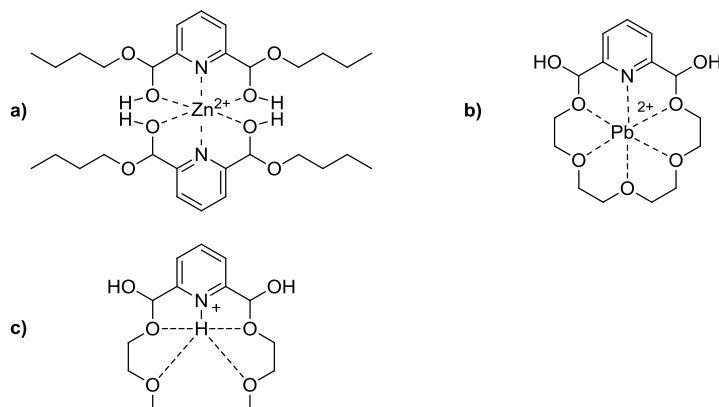
Rebek a kol.<sup>7</sup> poukazuje na možnou stabilizaci vzniku hemiacetalů prostřednictvím kavit s introvertní funkční skupinou (alkohol, aldehyd). V takových dutinách jsou pak vznikající hemiacetaly stabilní a rovnovážné konstanty dosahují poměrně vysokých hodnot.

Reaktivita vůči nukleofilní adici na karbonylové skupiny se zvyšuje, jsou-li na karbonylové skupiny vázány elektronakceptorní substituenty<sup>8</sup>. Tyto vlastnosti vykazují některé deriváty odvozené od dusíkatých heteroaromátů<sup>8,9,10,11</sup>. Některé takové struktury uvádí Obr. 3.



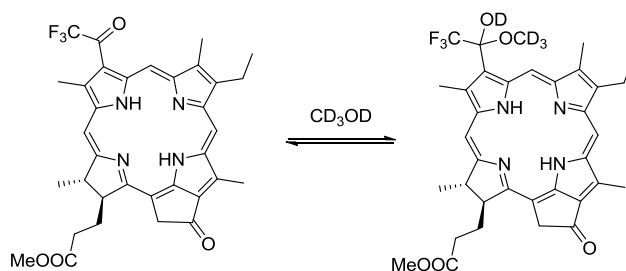
**Obr. 3.** Vybrané aktivované karbonylové deriváty odvozené od dusíkatých heteroaromátů.

Stabilizace Brønstedovými a Lewisovými kyselinami představuje další alternativu jak zvýšit zastoupení hemiacetalů v systému<sup>8,9</sup>. Obecně lze říci, že v obou případech lze účinně regulovat tvorbu hemiacetalů směrem k vyšším relativním výtěžkům v systému. Obr. 4 uvádí některé stabilizované hemiacetalové struktury převzaté z literatury<sup>8</sup>.



**Obr. 4.** Příklad stabilizace hemiacetalových struktur Lewisovými (a) a (b) a Brønstedovými kyselinami (c).

*Sasaki a kol.*<sup>12</sup> popisuje možnou aplikaci reverzibilní tvorby hemiacetalu ve smyslu vývoje nových chemosenzorů. Schéma 3 zobrazuje reverzibilní tvorbu hemiacetalu odvozeného od trifluoracetyl-chlorinu, která je doprovázena viditelnou barevnou změnou.



**Schéma 3.** Reverzibilní tvorba hemiacetalu doprovázená barevnou změnou.

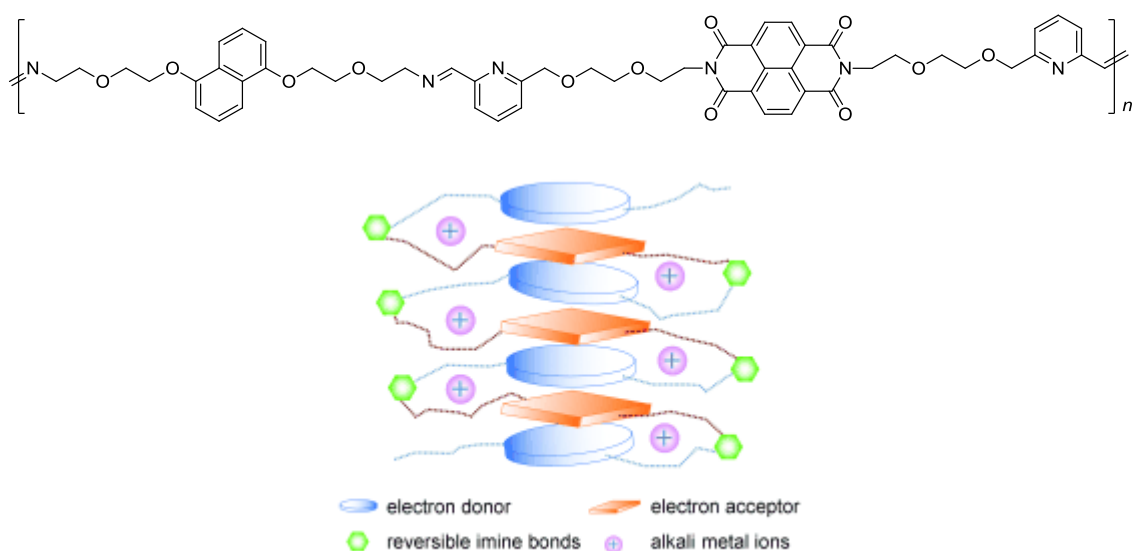
Jednou z dalších aplikací, která využívá reverzibilní tvorby hemiacetalů, může být postupné uvolňování těkavých alkoholů z bavněných povrchů<sup>13</sup>. Stabilizované hemiacetaly tak mohou sloužit jako vhodné systémy, které poskytují bioaktivní těkavé látky hydrolýzou ve vodných mediích.

Chemie hemiacetalů, případně jejich strukturních dusíkatých či sirných analogů (hemiaminaly<sup>14</sup>, hemithioacetaly<sup>15</sup>) je na poli CDC jen málo rozvinutá, ačkoliv se objevují práce<sup>8,10</sup>, které do budoucna předpovídají zájem o chemii hemiacetalů v CDC.

## 2.2 Dynamické polymery

Dynamické polymery (Dynamery<sup>16</sup>) jsou definovány jako konstituční dynamické polymery, jejichž monomerní jednotky jsou spojeny prostřednictvím reverzibilních vazeb, a tudíž mají schopnost měnit svou konstituci výměnou a přeskupením komponent<sup>16</sup>. Dynamery mohou být supramolekulární nebo molekulární povahy, popř. obojí<sup>17</sup>, jestliže se jedná o propojení nekovalentními interakcemi, resp. reverzibilními kovalentními vazbami.

*Fujii a Lehn*<sup>18</sup> popisují například konstituční dynamery iminového typu (viz Obr. 5), kde je jejich konstituce a stabilita ovlivňována pomocí alkalických kovů (tzv. ion recognition) spolu s donor-akceptorovými  $\pi$ - $\pi$  interakcemi.



**Obr. 5.** Struktura dynamického polymeru získaného polykondenzací diaminů a dialdehydů a schématické znázornění jeho složení za tvorby komplexu s alkalickými kovy.

Z dalších způsobů jak ovlivnit konstituci a stabilizovat vznikající struktury je tvorba hydrofóbních interakcí mezi jednotkami dynameru<sup>19</sup>. Ukazuje se také, že konstituce dynameru je různá v závislosti na tom, tvoří-li dynamer samostatnou fázi nebo tvoří-li roztok<sup>20</sup>.

Dynamické polymery představují materiály se slibným potenciálem, ať už se jedná např. o membrány pro transport iontů<sup>21</sup>, či dynamické analogy polymerů přírodní povahy<sup>22</sup>.

## 2.3 Syntéza karbonylových derivátů

### 2.3.1 Syntéza trifluormethylketonů

Jednou z možností přípravy trifluormethylketonů je např. reakce organolithných sloučenin s methyl trifluoracetátem s následnou kyselou hydrolyzou vznikajícího meziprojektu<sup>23</sup> (viz Schéma 4).

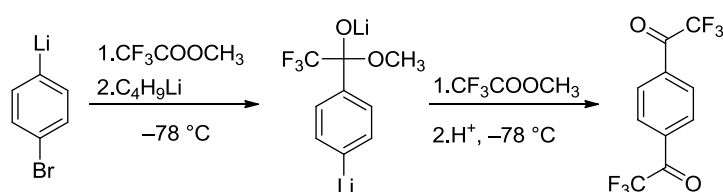


Schéma 4. Příprava trifluormethylketonů přes organolithné sloučeniny.

Pro elektronově bohaté aromáty pak připadá v úvahu Friedel-Craftsova acylace pomocí anhydridu trifluoroctové kyseliny<sup>24</sup>.

Dalších ze způsobů přípravy trifluormethylketonů je reakce aldehydů s (trifluormethyl)trimethylsilanem (Ruppertovo činidlo), dále jen TMS-CF<sub>3</sub>, s následným oxidačním krokem<sup>25</sup> (viz Schéma 5).

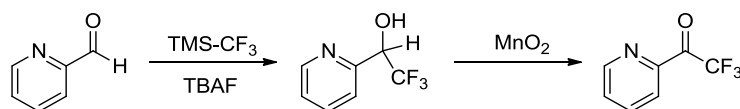


Schéma 5. Příprava trifluormethylketonů z aldehydů.

Nukleofilní trifluormethylace esterů pomocí TMS-CF<sub>3</sub> představuje účinnou metodu, jak převést estery na trifluormethylketony v jednom reakčním kroku<sup>26,27,28</sup>. Reakci je možné iniciovat pomocí tetra-*n*-butylammonium fluoridu<sup>26</sup>, dále jen TBAF, nebo fluoridu cesného<sup>27</sup>. Hydrolyzu vznikajícího trifluormethylovaného silyl etheru je možné provést kyselé<sup>26,27</sup>, popř. s přispěním TBAF<sup>28</sup>. Schéma 6 zobrazuje obecnou transformaci esterů na trifluormethylketony pomocí TMS-CF<sub>3</sub> iniciovanou fluoridem cesným s následnou kyselou hydrolyzou za přispěním TBAF.

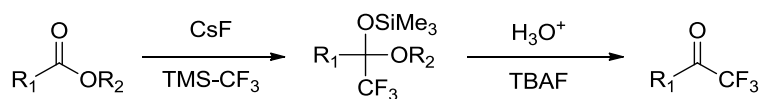


Schéma 6. Obecná transformace esterů na trifluormethylketony za použití TMS-CF<sub>3</sub>.

Touto metodou byla připravena řada trifluormethylketonů s poměrně vysokými výtěžky<sup>26,27</sup>. V literatuře se objevuje také možnost iniciace za použití Lewisovské

báze<sup>29</sup>. Velkou výhodou transformace esterů na trifluormethylketony pomocí TMS-CF<sub>3</sub> je, že lze provést konverzi s řadou esterů při laboratorní teplotě. Nezbytným předpokladem ovšem je použití suchých rozpouštědel a reaktantů, jelikož voda může být konkurentem esteru o trifluormethylový anion, který vzniká během reakce. V této práci je tato metoda využita při syntéze bifunkčních derivátů pyrazinu, kdy v určitých případech byla metoda modifikována aktivací výchozího diesteru Lewisovou kyselinou. V literatuře touto cestou není popsána syntéza bis a vícefunkčních derivátů.

### **2.3.2 Syntéza aldehydů**

Aldehydy jsou obecně známy jako reaktivní sloučeniny. To je důvodem proč při syntetických postupech je třeba využívat mírných reakčních podmínek. Zejména v případě aldehydů odvozených od pyrazinu, je zmíněná reaktivita důvodem pro výběr méně konvenčních syntetických přístupů. V této práci jsou zkoumány alternativní možnosti syntézy bifunkčních aldehydických derivátů pyrazinu s využitím v literatuře popsaných syntetických kroků.

### **3. Cíle práce**

Cílem této práce bylo připravit bifukční karbaldehydy a trifluormethylketony pyrazinu vhodnou metodou, případně pro jejich přípravu vyvinout alternativní syntetickou metodu. U těchto látek pak bylo kladeno za cíl prozkoumat tvorbu dynamických hemiacetalů s vhodným monofunkčním alkoholem, určit jejich struktury a navrhnout jejich možné aplikace.

## 4. Výsledky a diskuse

### 4.1 Syntéza karbonylových derivátů pyrazinu

Pro syntézu série karbonylových derivátů pyrazinu, u kterých byla dále zkoumána tvorba hemiacetalových struktur, byly využity některé reakční kroky popsané v literatuře. Výchozími látkami byly především dimethylpyraziny, které jsou komerčně dostupné. U některých derivátů, zejména v literatuře nepopsaných, byla zkoumána alternativní možnost syntézy, popř. syntéza cíleně modifikována.

#### 4.1.1 Syntéza dikarbaldehydů pyrazinu

Pro přípravu dikarbaldehydů pyrazinu je nutné využít klíčových reakčních kroků, které probíhají za mírných reakčních podmínek z důvodu předpokládané zvýšené reaktivity cílených produktů. Z dvou připravovaných látek, pyrazin-2,5-dikarbaldehydu (**3**) a pyrazin-2,6-dikarbaldehydu (**5**), je v literatuře<sup>30</sup> popsána syntéza pouze první jmenované. Tato příprava vychází z 2,5-dimethylpyrazinu a využívá mírné kyselosti jeho methylových skupin pro přípravu meziprojektu, kterým je 2,5-distyrylpyrazin **2**. Dále pak dochází k ozonolýze dvojné vazby s následným reduktivním zpracováním. Tato tento způsob přípravy dikarbaldehydu **5** byl neúspěšně vyzkoušen. Ozonolýza vyžaduje totiž dlouhý reakční čas a výkonný ozonizátor, který nebyl k dispozici. Jednou z alternativních možností syntézy 2,5-dikarbaldehydu **3**, která byla zkoumána, bylo vyjít z halogenovaného derivátu 2,5-bis(chlormethyl)pyrazinu (**1**), jehož syntéza je popsána<sup>31</sup>. Syntéza byla provedena pomocí NCS s radikálovou iniciací prostřednictvím dibenzoyl peroxidu (viz Schéma 7).

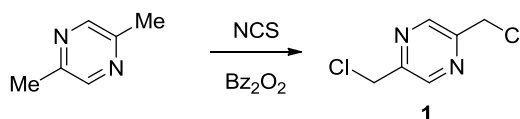


Schéma 7. Příprava 2,5-bis(chlormethyl)pyrazinu (**1**).

Pro následnou oxidaci byly zkoumány dvě metody, a to oxidace pomocí *N,N,N',N'*-tetramethylethylendiamin *N*-oxidu (viz Schéma 8a), která pro aktivované substráty probíhá za laboratorní teploty<sup>32</sup>, a Kornblumova oxidace za asistence mikrovlnného záření<sup>33</sup> (viz Schéma 8b).



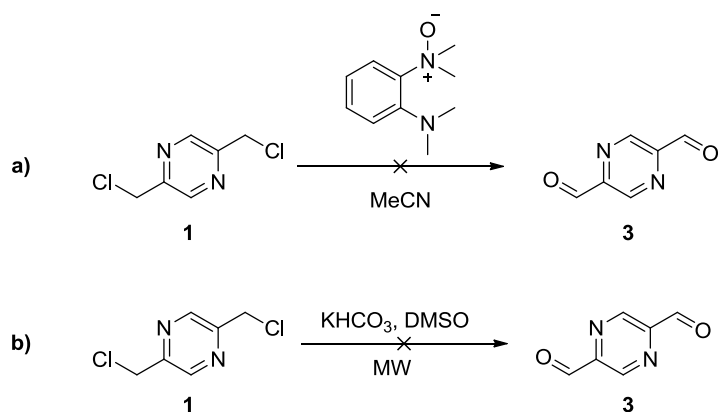


Schéma 8. Alternativní příprava pyrazin-2,5-dikarbaldehydu (3).

Ani v jednom případě nebyl produkt izolován, a to **a)** z důvodu nízké reaktivity vzhledem k oxidaci a **b)** pravděpodobné degradaci produktu vlivem reakčních podmínek.

Přijatelnějších výsledků bylo dosaženo syntézou ve dvou krocích, kdy prvním krokem byla syntéza 2,5-distyrylpyrazinu **2** podle literatury<sup>34</sup> s následným oxidativním štěpením dvojné vazby katalytickým množstvím oxidu osmičelého, který je *in situ* reoxidován jodistanem sodným<sup>35</sup> (viz Schéma 9).

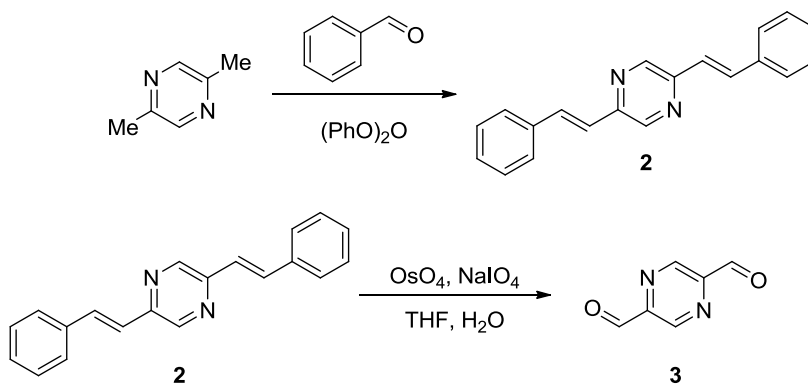


Schéma 9. Příprava pyrazin-2,5-dikarbaldehydu (3) ve dvou krocích.

Výtěžek přípravy dikarbaldehydu **3** se pohybuje okolo 30 % a je srovnatelný s literaturou<sup>30</sup>.

Obdobným způsobem bylo postupováno v případě syntézy pyrazin-2,6-dikarbaldehydu (**5**) (viz Schéma 10). Ovšem v tomto případě je k přípravě 2,6-distyrylpyrazinu **4** nutná aktivace pomocí bezvodého chloridu zinečnatého<sup>36</sup>.

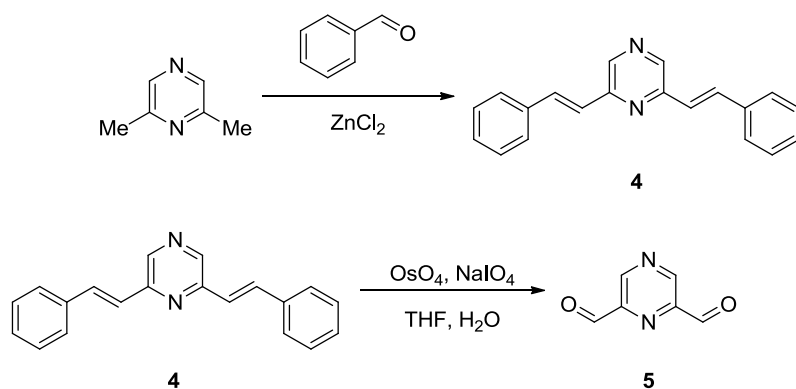


Schéma 10. Příprava pyrazin-2,6-dikarbaldehydu (5) ve dvou krocích.

Štěpení dvojné vazby potom probíhalo za stejných reakčních podmínek jako v předchozím případě.

#### 4.1.2 Syntéza bifunkčních trifluormethylketonů pyrazinu

Jak již bylo uvedeno, syntéza bifunkčních a vícefunkčních trifluoracetylderivátů pomocí TMS-CF<sub>3</sub> nebyla dosud popsána. Syntéza opět vychází z komerčně dostupných dimethylpyrazinů.

Prvním reakčním krokem byla syntéza diesteru **6**. Ten byl připraven oxidací oxidem seleničitým s následnou esterifikací vzniklé kyseliny pomocí thionyl chloridu v methanolu<sup>37</sup> (viz Schéma 11).

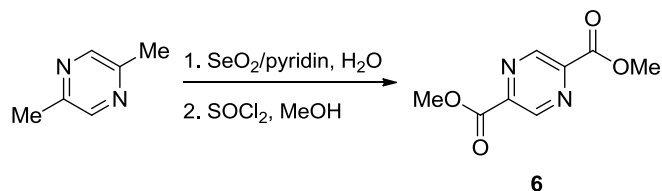


Schéma 11. Příprava pyrazin-2,5-dikarboxylátu (6).

Následujícím krokem byla reakce diesteru **6** s TMS-CF<sub>3</sub> iniciovaná CsF (viz Schéma 12). Reakce byla provedena za laboratorní teploty pod atmosférou argonu s důrazem kladeným na bezvodé podmínky.

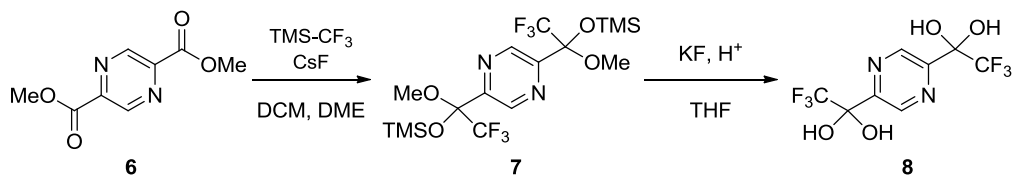
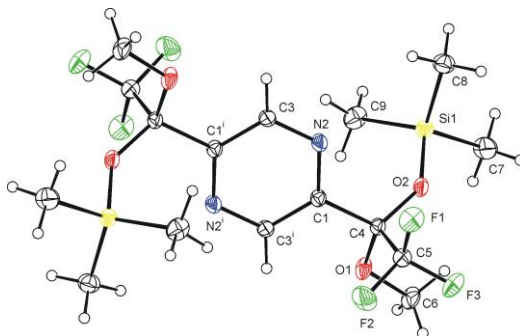


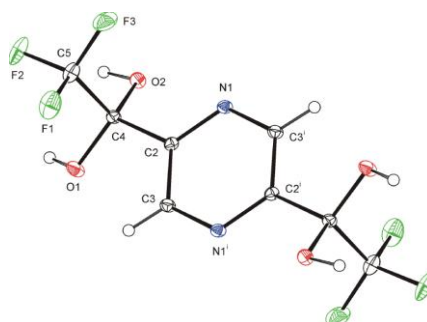
Schéma 12. Příprava 2,5-disubstituovaného trifluormethyl derivátu pyrazinu 8.

Silyl ether (resp. O-silylovaný hemiacetal) **7** byl izolován a charakterizován (viz Obr. 6). Ukázalo se, že ke kyselé hydrolyze v posledním reakčním kroku je možné s téměř stejnou účinností využít fluorid draselný, který je podstatně levnější než TBAF.

Jak potvrdily NMR experimenty a následně rentgenostrukturní analýza (viz Obr. 7), výsledný produkt **8** byl připraven ve formě kovalentního hydrátu.



Obr. 6. Pohled na molekulu silyl etheru **7** s číslováním atomů.



Obr. 7. Pohled na molekulu **8** s číslováním atomů.

Obdobných reakčních kroků bylo využito při syntéze 2,6-disubstituovaného trifluormethyl derivátu **11** (viz Schéma 13).

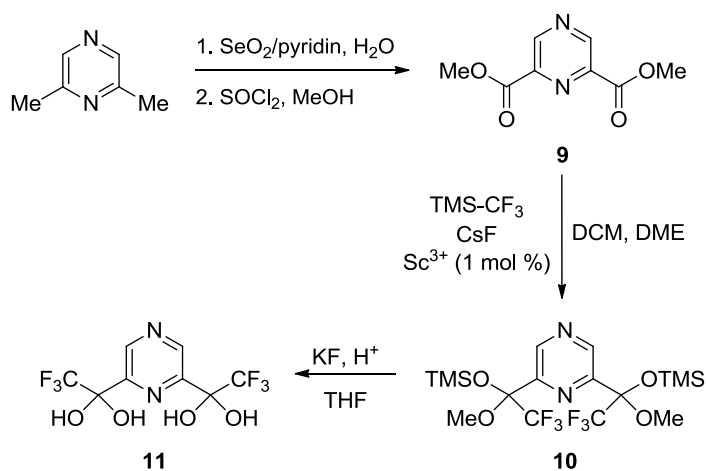
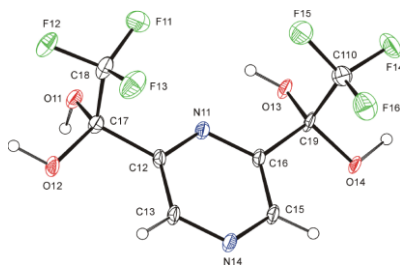


Schéma 13. Příprava 2,6-disubstituovaného trifluormethyl derivátu pyrazinu **11**.

Ester **9** byl připraven analogickým způsobem jako v předchozím případě. Při přípravě silyl etheru **10** za stejných podmínek jako pro 2,5-disubstituovaný silyl ether **7** dochází k reakci pouze do jedné polohy esteru. Reakce do druhé polohy neprobíhá ani po delší reakční době, ani mírným zvýšením teploty, a taktéž neprobíhá ani při poměrně velkém nadbytku činidla ( $\text{TMS-CF}_3$ , 6 ekv.). Proto zde byla zkoumána možnost aktivace

výchozího diesteru **9** trifluoromethansulfonátem skanditým ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ). V tomto případě proběhla úplná konverze diesteru **9** do 3 hod. Zde je třeba zmínit, že v případě syntézy 2,5-diesteru **6** nemá Lewisova kyselina na reakci výraznější vliv. Aktivace pomocí dalších Lewisových kyselin, popř. Lewisových bází bude proto dále zkoumána. Poslední reakční krok, hydrolýza silyl etheru **10**, byl proveden za obdobných podmínek jako v předchozím případě. Na Obr. 8 je pak zobrazena rentgenová struktura produktu **11**.



Obr. 8. Pohled na molekulu **11** s číslováním atomů.

## 4.2 Tvorba hemiacetalů s monofunkčními alkoholy

U připravených karbonylových derivátů pyrazinu byla studována tvorba hemiacetalů s butan-1-olem, dále jen BuOH, pomocí  $^1\text{H}$  NMR a  $^{19}\text{F}$  NMR. Získaná spektra byla vyhodnocována integrací příslušných signálů. Reakce byly prováděny v NMR kyvetách v deuteriovaných rozpouštědlech. V případě trifluorovaných derivátů **8** a **11**, kde se očekávala při vzniku hemiacetalu kondenzace vody, byl zkoumán vliv aktivovaného molekulového síta (3 Å), dále jen **ms**, které je schopné pohlcovat vodu. Tvorba hemiacetalů odvozených od bifunkčních trifluorovaných derivátů nebyla podle dosavadních poznatků studována, proto bylo studium tvorby hemiacetalů zaměřeno především na hydráty **8** a **11**.

### 4.2.1 Tvorba hemiacetalů v závislosti na množství přidaného alkoholu

S připravenými deriváty byly provedeny experimenty na tvorbu hemiacetalů v deuteriovaném acetonitrilu v závislosti na množství přidaného BuOH. Koncentrace výchozího pyrazinového derivátu byla vždy přibližně 50mM. Není-li uvedeno jinak, byly kyvety ponechány vždy volně při laboratorní teplotě. Získaná spektra byla vyhodnocována integrací příslušných signálů v  $^{19}\text{F}$  NMR (pro hydráty **8** a **11**) a  $^1\text{H}$  NMR (pro dikarbaldehydy **3** a **5**).

Schéma 14 reprezentuje vznik hemiacetalových struktur pro hydrát **8** dvěma po sobě jdoucími reverzibilními reakcemi.

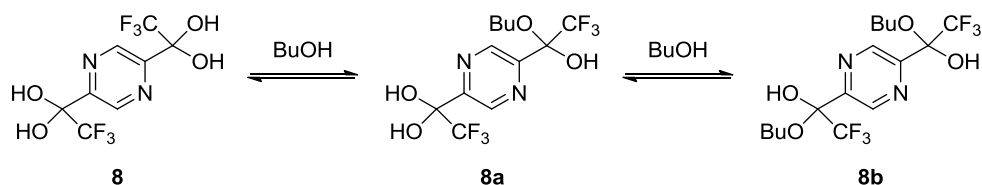


Schéma 14. Tvorba hemiacetalů odvozených od hydrátu 8.

Pro přibližné zjištění za jakou dobu je systém schopen dosáhnout rovnovážného stavu byla proměřena spektra po jedné hodině, jednom dni a třech dnech. Procentuální zastoupení hemiacetalů v rovnováze jsou uvedeny v Tab. 1.

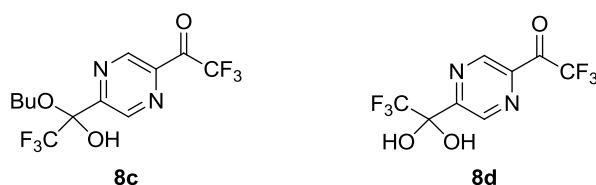
Tab.1. Zastoupení hemiacetalů odvozených od hydrátu 8 v rovnováze (1 den).

ekv BuOH	<b>8</b>	<b>8a</b>	<b>8b</b>
1.0	40 %	47 %	13 %
2.0	26 %	51 %	23 %
2.1	23 %	50 %	27 %
2.5	20 %	51 %	29 %
3.0	18 %	49 %	33 %

Proměření spekter po 3 dnech neprokázalo žádnou změnu a tak lze konstatovat, že rovnováhy bylo dosaženo maximálně během 1 dne.

Dvojice signálů v  $^{19}\text{F}$  NMR při nejvyšší hodnotě ppm (viz Přílohy, Obr. P15) indikuje vznik dvou z hlediska NMR neekvivalentních diastereoizomerů bis-hemiacetalu **8b** o stejném zastoupení.

K jednotlivým vzorkům bylo dále přidáno aktivované **ms** (3 Å) a roztoky doplněny malým množstvím  $\text{CD}_3\text{CN}$ . Po jednom dni bylo **ms** z roztoku odstraněno a následně proměřena jednotlivá spektra. Jak se ukázalo, přidáním **ms** došlo mj. k výraznějšímu vzniku keto forem **8c** a **8d** (viz Obr. 9).



Obr.9. Vzniklé keto-struktury po přidání ms do rovnovážného systému.

V Tab. 2 jsou uvedeny procentuální zastoupení hemiacetalů po přidání **ms**.

Tab. 2. Zastoupení hemiacetalů v rovnováze (1 den) pro reakci hydrátu **8** s BuOH po přidání **ms**.

ekv BuOH	<b>8</b>	<b>8a</b>	<b>8b</b>	<b>8c</b>	<b>8d</b>
1.0	9 %	29 %	26 %	23 %	13 %
2.0	1 %	13 %	61 %	23 %	2 %
2.1	<1 %	15 %	67 %	17 %	1 %
2.5	<1 %	18 %	69 %	12 %	1 %
3.0	<1 %	19 %	<b>70 %</b>	10 %	1 %

Je zřejmé, že po přidání **ms** došlo jednak k rapidnímu nárůstu zastoupení bis-hemiacetalu **8b** v systému, jednak k částečné dehydrataci hydrátu **8**, což mělo za následek vznik dalších struktur **8c** a **8d**, a to v nezanedbatelném procentuálním množství.

Pro hydrát **11** byl experiment proveden obdobně jako v předchozím případě. Spektra byla změřena za rovnováhy bez přidaného **ms** a po jeho přidání. Schéma 15 ilustruje vznik hemiacetalových struktur **11a** a **11b** pro reakci hydrátu **11** s BuOH a vznik keto-form **11c** a **11d** po přidání **ms**.

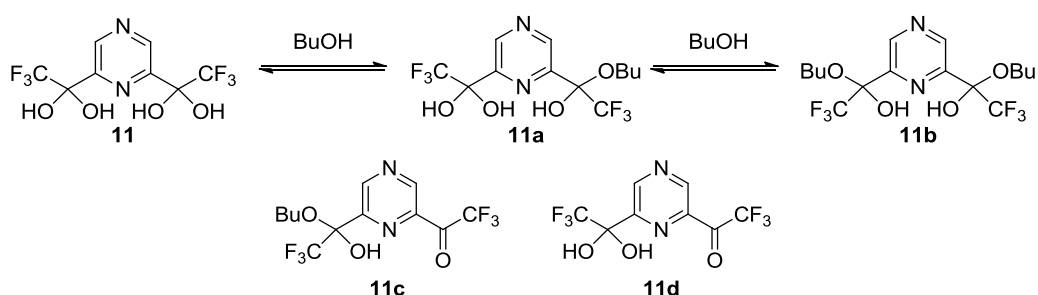


Schéma 15. Vznik hemiacetalových struktur pro reakci hydrátu **11** s BuOH (nahore). Vzniklé keto-formy po přidání **ms** (dole).

Procentuální hodnoty zastoupení hemiacetalů bez přidání **ms** v rovnovážném systému uvádí Tab. 3.

**Tab. 3. Relativní zastoupení jednotlivých struktur pro reakci hydrátu 11 s BuOH za rovnováhy (1 den) bez přidání ms.**

ekv BuOH	<b>11</b>	<b>11a</b>	<b>11b</b>
1.0	31 %	48 %	21 %
2.0	22 %	50 %	28 %
2.1	20 %	52 %	28 %
2.5	20 %	48 %	32 %
3.0	15 %	48 %	37 %

V Tab. 4 jsou pak uvedeny hodnoty zastoupení hemiacetalů po přidání **ms**.

**Tab. 4. Relativní zastoupení hemiacetalů pro reakci hydrátu 11 s BuOH za rovnováhy po přidavku ms.**

ekv BuOH	<b>11</b>	<b>11a</b>	<b>11b</b>	<b>11c</b>	<b>11d</b>
1.0	3 %	23 %	50 %	21 %	3 %
2.0	1 %	17 %	69 %	13 %	<1 %
2.1	1%	17 %	70 %	12 %	<1 %
2.5	<1 %	15 %	74 %	11 %	<1 %
3.0	<1 %	17 %	<b>76 %</b>	7 %	<1 %

Trifluormethylketony pyrazinu, resp. jejich hydráty jsou tedy schopné tvořit bis-hemiacetaly v poměrně vysokých rovnovážných zastoupeních bez jakékoliv další stabilizace. Jak prokázalo kinetické a dynamické měření na monofunkčním trifluormethylketonu, resp. jeho hydrátu (viz kap. 4.3.3), při tvorbě hemiacetalu zůstává po počátečním ustanovení hydratační, resp. dehydratační rovnováhy zastoupení ketonu přibližně konstantní. Je zřejmé, že tedy dochází k nukleofilnímu ataku na keto-formu, která vzniká reverzibilním dehydratačním krokem. Tuto představenou rovnováhu posouvá směrem doprava právě **ms**, které pohlcuje vodu.

Pro porovnání tvorby hemiacetalů s trifluormethyl deriváty byly provedeny experimenty s aldehydy **3** a **5**. Z důvodu jejich nestability byly vzorky před NMR měřením uchovávány při teplotě 1 °C pod argonovou atmosférou. Spektra byla proměřena opět po jednom dni, i když zde reakce probíhá podstatně rychleji a to především z důvodu, že nedochází k ustanovení hydratační, resp. dehydratační rovnováhy.

Pro dikarbaldehyd **3** reprezentuje vznik hemiacetalů v rovnováze Schéma 16.

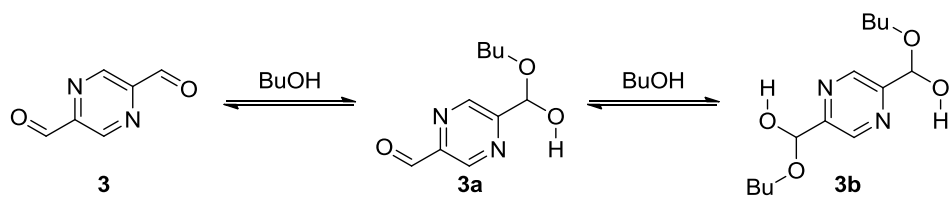


Schéma 16. Vznik hemiacetalů odvozených od dikarbaldehydu **3**.

Procentuální zastoupení hemiacetalů za rovnováhy uvádí Tab. 5.

Tab. 5. Relativní zastoupení hemiacetalů odvozených od dikarbaldehydu **3** v rovnováze.

ekv BuOH	<b>3</b>	<b>3a</b>	<b>3b</b>
1.0	79 %	21 %	<1 %
2.0	75 %	25 %	<1 %
2.1	68 %	32 %	<1 %
2.5	68 %	32 %	<1 %
3.0	65 %	35 %	<1 %

Podle očekávání dochází k tvorbě pouze mono-hemiacetalu **3a** a bis-hemiacetal **3b** vzniká pouze na hranici detekce  $^1\text{H}$  NMR (viz přílohy, Obr. P8).

Pro dikarbaldehyd **5** reprezentuje vznik hemiacetalů Schéma 17.

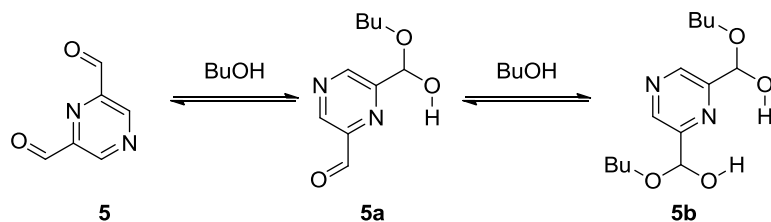


Schéma 17. Vznik hemiacetalů odvozených od dikarbaldehydu **5**.

V Tab. 6 jsou uvedeny procentuální hodnoty zastoupení hemiacetalů odvozených od dikarbaldehydu **5** v rovnováze.



**Tab. 6. Relativní zastoupení jednotlivých struktur v systému pro reakci dikarbaldehydu **5** s BuOH za rovnováhy.**

ekv BuOH	<b>5</b>	<b>5a</b>	<b>5b</b>
1.0	73 %	27 %	<1 %
2.0	66 %	34 %	<1 %
2.1	66 %	34 %	<1 %
2.5	65 %	35 %	<1 %
3.0	62 %	38 %	<1 %

Ačkoliv se v případě reakce dikarbaldehydu **5** s BuOH kondenzace vody neočekávala, bylo zjišťováno, jaký vliv bude mít **ms** na tvorbu hemiacetalů. Síto bylo přidáno k reakci s 3 ekv. BuOH v rovnováze a reakční vzorek byl ponechán přes noc volně při 1 °C pod argonovou atmosférou. Ze spektra (viz Přílohy, Obr. P10) je vidět, že dochází ke vzájemnému štěpení hemiacetalového a hydroxylového vodíku monohemiacetalu **5a** ( $J = 9$  Hz). Zároveň došlo k navýšení jeho obsahu o více jak 10 % a ke vzniku malého množství bis-hemiacetalu **5b** (4 %). Tvorba hemiacetalů je tedy poměrně citlivá na stopy vody, které rozpouštědlo může obsahovat. V tomto případě díky odstranění vody z rozpouštědla může taktéž docházet k efektivnější stabilizaci hemiacetalů pomocí vodíkových vazeb  $N \cdots HO$ .

Bis-hemiacetaly odvozené od dikarbaldehydů **3** a **5** vznikají podle očekávání v zanedbatelných NMR výtěžcích. Ačkoliv zde hrají roli spíše srovnávací, jejich využití je nadále zkoumáno ve spojitosti s tvorbou dynamických iminů s vhodnými aminy.

#### 4.2.2 Tvorba hemiacetalů v závislosti na rozpouštědle

Typ rozpouštědla obecně ovlivňuje relativní výtěžek produktu reakce tím způsobem, že dochází k solvatačním interakcím s určitým tranzitním stavem. Tím pak dochází k ovlivnění energie tohoto tranzitního stavu, a tak může být tvorba určité struktury upřednostněna.

S předpokladem, že polarita rozpouštědla může ovlivnit tvorbu hemiacetalů, byl zde orientačně studován vliv méně polárních rozpouštědel v porovnání s acetonitrilem. Pro hydráty **8** a **11** byl zvolen deuteriovaný tetrahydrofuran (THF-d8) a pro dikarbaldehydy **3** a **5** deuteriovaný chloroform (CDCl<sub>3</sub>). Experimenty byly provedeny vždy s 2 ekv. BuOH za stejných podmínek jako v případě acetonitrilu. Pro hydráty **8** a **11** byly experimenty provedeny v přítomnosti **ms**.

Tab. 7 uvádí hodnoty zastoupení hemiacetalů odvozených od hydrátu **8** v THF v porovnání s acetonitrilem za rovnováhy.

**Tab. 7. Rovnovážné zastoupení hemiacetalů pro reakci hydrátu **8** s 2 ekv. BuOH v THF a v acetonitrilu.**

Solvent	<b>8</b>	<b>8a</b>	<b>8b</b>	<b>8c</b>	<b>8d</b>
THF	1 %	17 %	<b>70 %</b>	11 %	1 %
MeCN	1 %	13 %	<b>61 %</b>	23 %	2 %

Pro hydrát **8** tedy došlo v THF k navýšení tvorby bis-hemiacetalu **8b** v porovnání s MeCN o více jak 10 % a to především na úkor **8c**.

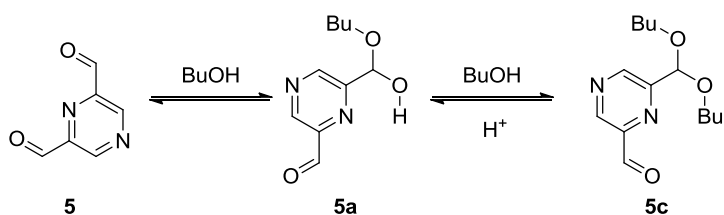
Pro hydrát **11** se výsledky příliš neliší, ačkoliv mírný nárůst bis-hemiacetalu **11b** je patrný (viz Tab. 8).

**Tab. 8. Rovnovážné zastoupení hemiacetalů pro reakci hydrátu **11** s 2 ekv. BuOH v THF a v acetonitrilu.**

Solvent	<b>11</b>	<b>11a</b>	<b>11b</b>	<b>11c</b>	<b>11d</b>
THF	<1 %	16 %	<b>72 %</b>	12 %	<1 %
MeCN	1 %	17 %	<b>69 %</b>	13 %	<1 %

Dikarbaldehyd **3** tvoří v chloroformu opět pouze mono-hemiacetal **3a**, avšak došlo k výraznému navýšení jeho zastoupení z 25 na 38 %.

U aldehydu **5** zapříčinila mírná kyselost chloroformu, způsobená jeho částečným rozkladem, kyselé katalyzovanou tvorbu acetalu **5c** (viz Schéma 18), jehož zastoupení činilo přibližně 7 %.



**Schéma 18. Kyselé katalyzovaná tvorba acetalu (**5c**).**

Z tohoto důvodu je i zastoupení hemiacetalu **5a** v chloroformu nižší a tvoří přibližně 25 %.

Na základě získaných dat je možné konstatovat, že nižší polarita rozpouštědla ovlivňuje tvorbu hemiacetalů ve smyslu jejich vyšších zastoupení v systému. Rozpouštědlo nižší polarity dovoluje zefektivnit interakce pomocí vodíkových vazeb  $N \cdots HO$  a tím může docházet k efektivnější stabilizaci hemiacetalů.

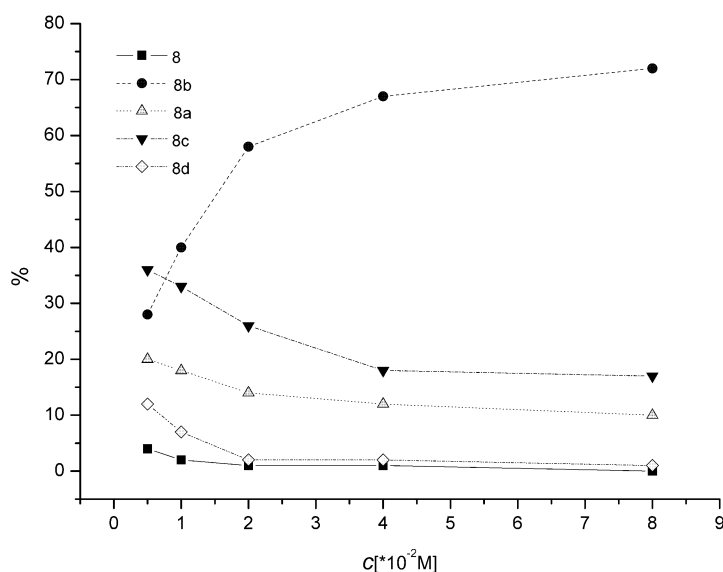
### 4.2.3 Koncentrační závislost tvorby hemiacetalů

Z hlediska dynamického charakteru hemiacetalů může být koncentrace výchozích látek faktor, který ovlivňuje jejich tvorbu. Jak se ukazuje, rovnováha tvorby hemiacetalu je výrazně posunutá směrem k výchozímu aldehydu a alkoholu pro zředěné roztoky a pro koncentrované naopak<sup>8</sup>. Takový posun rovnováhy byl pozorován i zde, tedy v případě trifluormethylketonů, resp. jejich hydrátů.

Pro studium koncentrační závislosti tvorby hemiacetalů byl zvolen hydrát **8** o různých koncentracích v CD<sub>3</sub>CN (viz Tab. 9). Experimenty byly provedeny s 2 ekv. BuOH vzhledem k hydrátu **8** v přítomnosti **ms**. Procentuální zastoupení jednotlivých struktur pro jednotlivé koncentrace hydrátu **8** uvádí Tab. 9. Graficky je pak tato koncentrační závislost znázorněná na Obr. 9.

**Tab. 9. Relativní zastoupení jednotlivých struktur pro reakci derivátu **8** při různých koncentracích s 2 ekv. BuOH za rovnováhy.**

$c [10^{-2}M]$	<b>8</b>	<b>8a</b>	<b>8b</b>	<b>8c</b>	<b>8d</b>
8	<1 %	10 %	72 %	17 %	1 %
4	1 %	12 %	67 %	18 %	2 %
2	1%	14 %	58 %	26 %	2 %
1	2 %	18 %	40 %	33 %	7 %
0.5	4 %	20 %	28 %	36 %	12 %



**Obr. 9. Grafická vystižená závislost tvorby hemiacetalů odvozených od hydrátu **8** na koncentraci.**

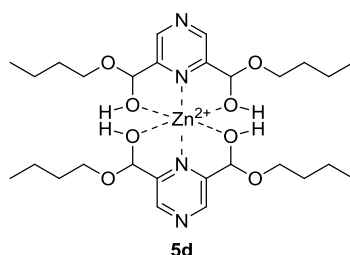
Jak je vidět, tvorba bis-hemiacetalu **8b** se zvyšující se koncentrací výchozí látky narůstá na úkor ostatních forem v systému. To lze vysvětlit tím, že při vyšší koncentraci výchozích látek je pravděpodobnost nukleofilního ataku vyšší.

#### 4.2.4 Stabilizace hemiacetalů

Jak již bylo uvedeno, v literatuře<sup>8,9</sup> jsou popsány možnosti stabilizace hemiacetalů pomocí Brønstedových a Lewisových kyselin. Zde byly provedeny orientační experimenty s trifluoromethansulfonátem zinečnatým ( $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ) pro dikarbaldehyd **5** a hydrát **11**, a to v obou případech s 2 ekv. BuOH. Pro hydrát **11** byl experiment proveden v  $\text{CD}_3\text{CN}$  a pro dikarbaldehyd **5** ve směsi  $\text{CDCl}_3$  a  $\text{CD}_3\text{CN}$  (5:1).

U dikarbaldehydu **5** došlo v přítomnosti  $\text{Zn}^{2+}$  iontů k nárůstu tvorby bis-hemiacetalu **5b**, který tvoří v rovnovážném systému přibližně 30 %. Zbylá procenta tvoří mono-hemiacetal **5a** (14 %), acetal **5c** (11%) a výchozí aldehyd **5** (45 %).

Předpokládaný důvod nárůstu tvorby bis-hemiacetalu **5b** po přidání  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  je stabilizace tvorbou koordinační struktury s  $\text{Zn}^{2+}$  ionty, tak jak to naznačuje Obr. 10.



Obr. 10. Předpokládaná forma stabilizace **5b** po přidání  $\text{Zn}^{2+}$  iontů.

Tato struktura ovšem nebyla potvrzena hmotností spektrometrií, a to pravděpodobně z důvodu velkého zředění vzorku, jaké je používáno pro měření hmotnostních spekter. Jak bylo zjištěno, koncentrace má vliv na tvorbu hemiacetalů, a tudíž několika násobné zředění mohlo vést k rozpadu dynamického komplexu **5d**.

Pro zjištění možnosti stabilizace bis-hemiacetalu **11b** byl proveden experiment s přidáním  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  do reakčního systému, který tvořil derivát **11** s 2 ekv. BuOH v přítomnosti **ms**. V tomto případě nebyla zjištěna žádná dodatečná stabilizace a bis-hemiacetal **11b** tvoří v systému přibližně stejné zastoupení jako bez přidaného  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ . Bis-hemiacetal **11b** tak pravděpodobně není vhodným ligandem pro tvorbu komplexu typu **5d**.

### 4.3 Dynamické chování a kinetika tvorby hemiacetalů

V této části bylo vyšetřováno dynamické chování a kinetika tvorby hemiacetalů na monofunkčním derivátu pyrazinu **14**, resp. **15** (viz níže). Tento monofunkční derivát posloužil jako jistý model, který tvoří relativně jednodušší dynamický systém a výsledky těchto měření lze bez problémů zobecnit na bifunkční deriváty.

#### 4.3.1 Příprava monofunkčního pyrazinu

Syntéza monofunkčního trifluoracetylpyrazinu **15**, resp. jeho hydrátu **14** (viz Schéma 19) vychází z komerčně dostupné karboxylové kyseliny. Příprava esteru **12** je popsána v literatuře<sup>38</sup>. Pro další krok, trifluormethylaci esteru pomocí TMS-CF<sub>3</sub> byla modifikována příprava popsaná v literatuře<sup>28</sup>. Tato modifikace zahrnuje aktivaci esteru **12** pomocí Sc(OTf)<sub>3</sub>, kdy úplná konverze na silyl ether **13** probíhá v řádech několika minut. Silyl ether **13** byl také izolován a až následně podroben dalšímu reakčnímu kroku. Po jeho hydrolýze byla získána směs hydrátu **14** a ketonu **15** v poměrném zastoupení 7:1 (dle NMR).

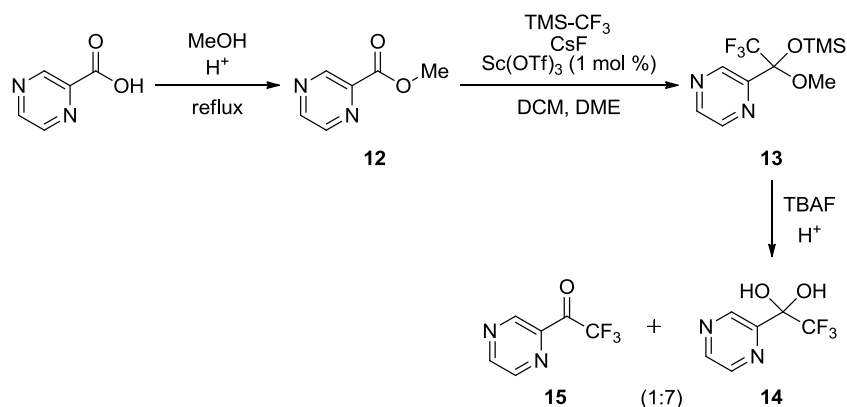
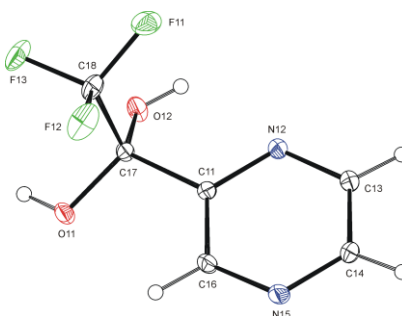


Schéma 19. Příprava monofunkčního trifluoracetyl pyrazinu **15**, resp. jeho hydrátu **14**.



Obr. 11. Pohled na molekulu **14** s číslováním atomů.

### 4.3.2 Dynamický charakter hemiacetalů

Hydrát **14**, resp. keton **15** tvoří v acetonitrilu ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $c \approx 22 \text{ mM}$ ) s benzylalkoholem ( $\text{BnOH}$ , 1.5 ekv) v přítomnosti **ms** hemiacetal **16a** v NMR výtěžku 64 %. V případě  $\text{BuOH}$  za stejných podmínek je to 75 %. Přidá-li se k výchozímu hydrátu, resp. ketonu v acetonitrilu ( $c \approx 50 \text{ mM}$ )  $\text{BnOH}$ , který se postupně titruje  $\text{BuOH}$  dochází k postupné výměně benzylu za *n*-butyl (viz Schéma 20). Vývoj příslušných signálů  $^{19}\text{F}$  NMR v čase je zobrazen na Obr. 12. Číselné hodnoty NMR titrace jsou uvedeny v Tab. 10.

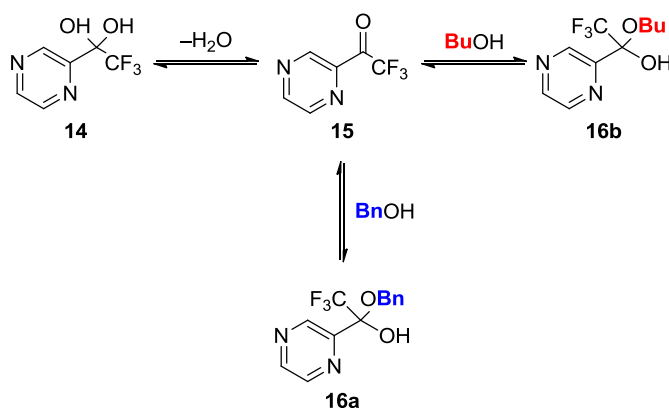
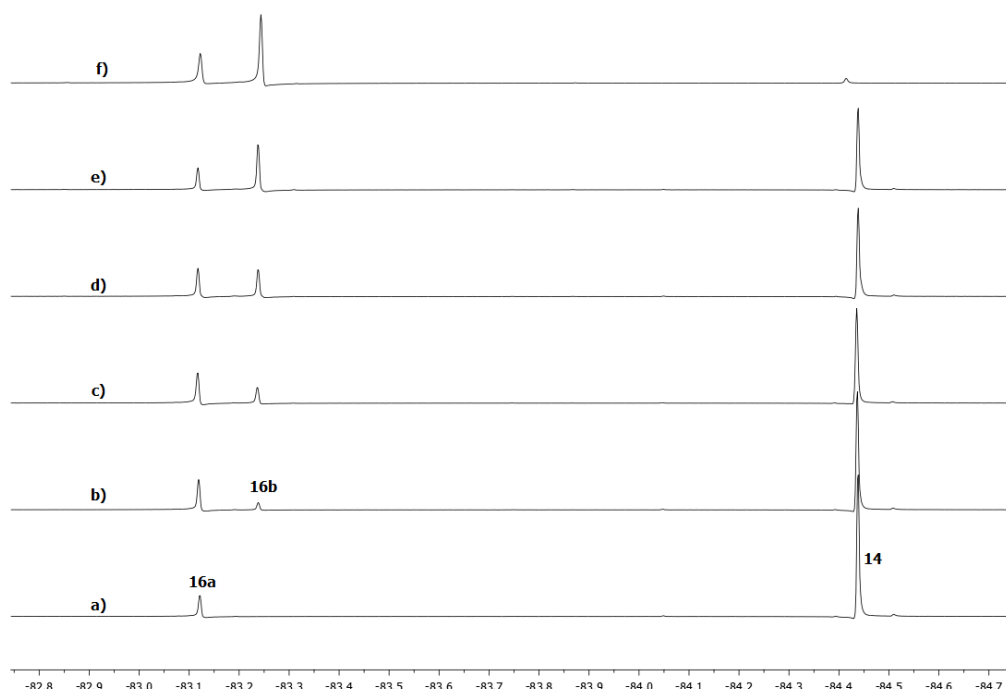


Schéma 20. Dynamická výměna benzylu za *n*-butyl.



Obr. 12.  $^{19}\text{F}$  NMR-dynamická výměna benzylu za *n*-butyl. Signál pro keton **15** při -73.33 ppm je opomenut pro přehlednost. a) 1.5 ekv.  $\text{BnOH}$ ,  $t = 1 \text{ h}$ , b) 1.5 ekv.  $\text{BnOH}$  + 0.5 ekv.  $\text{BuOH}$ ,  $t = 2 \text{ h}$ , c) 1.5 ekv.  $\text{BnOH}$  + 1 ekv.  $\text{BuOH}$ ,  $t = 3 \text{ h}$ , d) 1.5 ekv.  $\text{BnOH}$  + 1.5 ekv.  $\text{BuOH}$ ,  $t = 4 \text{ h}$ , e) 1.5 ekv.  $\text{BnOH}$  + 1.5 ekv.  $\text{BuOH}$ ,  $t = 21 \text{ h}$ , f) 1.5 ekv.  $\text{BnOH}$  + 1.5 ekv.  $\text{BuOH}$  + **ms**,  $t = 44 \text{ h}$ .

**Tab. 10. Hodnoty zastoupení hemiacetalů v dynamické výměně v čase.**

ekv BnOH	ekv BuOH	<i>t</i>	ms <sup>a</sup>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16a</b>	<b>16b</b>
1.5	0	1h	Ne	82 %	4 %	14 %	-
1.5	0.5	2h	Ne	71 %	5 %	20 %	4 %
1.5	1.0	3h	Ne	62 %	5 %	22 %	11 %
1.5	1.5	4h	Ne	58 %	3 %	20 %	19 %
1.5	1.5	21h	Ne	51 %	3 %	15 %	31 %
1.5	1.5	44h	Ano	5 %	7 %	<b>30 %</b>	<b>58 %</b>

<sup>a</sup> molekulové síto

Jak je z Obr. 12 vidět, skutečně dochází k tvorbě hemiacetalu **16b** na úkor hemiacetalu **16a**. Jak ukázalo spektrum po 23 hod. od přidání **ms** do dynamického systému (viz Obr. 12, f), v rovnováze podle očekávání převažuje zastoupení hemiacetalu **16b** (viz Tab. 10).

U této reakce v rovnováze bylo dále měřeno, s jakou rychlostí dochází k dynamickým výměnám mezi jednotlivými strukturami pomocí selektivního nukleárního Overhauserova efektu<sup>39</sup> (selektivní NOE). Použitá pulsní sekvence je založena na selektivní excitaci jednoho signálu, jehož intenzita je pak distribuována do dalších rezonancí chemickou přeměnou. Sledování intenzity původně nevybuzených rezonancí v čase pak lze určit rychlost přeměny jedné formy v jinou pomocí lineární aproximace počátečního růstu. Rychlostní konstanty dynamické výměny ( $k_{ex}$ ) pro dvě teploty jsou uvedeny v Tab. 11.

**Tab. 11. Rychlostní konstanty dynamické výměny ( $k_{\text{ex}}$ ) mezi jednotlivými strukturami při dvou teplotách.**

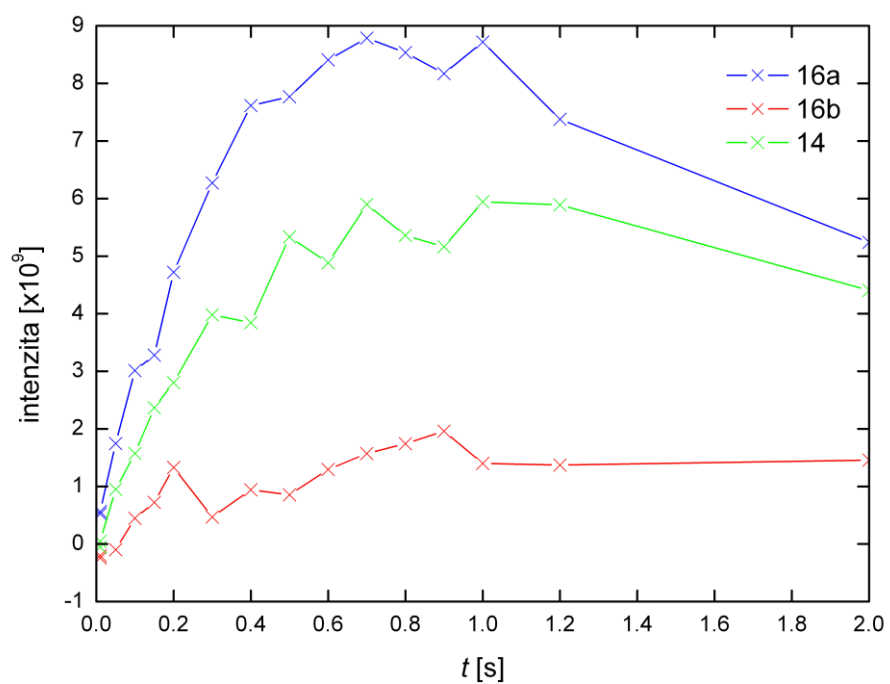
e <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	$k_{\text{ex}}$ [s <sup>-1</sup> ]	
		25 °C	40 °C
<b>15</b>	<b>16a</b>	0.9	1.5
<b>15</b>	<b>16b</b>	0.09	0.2
<b>15</b>	<b>14</b>	0.5	1.5
<b>16a</b>	<b>15</b>	0.25	0.8
<b>16a</b>	<b>16b</b>	-	-
<b>16a</b>	<b>14</b>	0.03	0.17
<b>16b</b>	<b>15</b>	-	0.07
<b>16b</b>	<b>16a</b>	-	0.01
<b>16b</b>	<b>14</b>	-	0.02
<b>14</b>	<b>15</b>	0.15	0.9
<b>14</b>	<b>16a</b>	0.04	0.2
<b>14</b>	<b>16b</b>	>0.01	0.04

<sup>a</sup> excitovaný signál

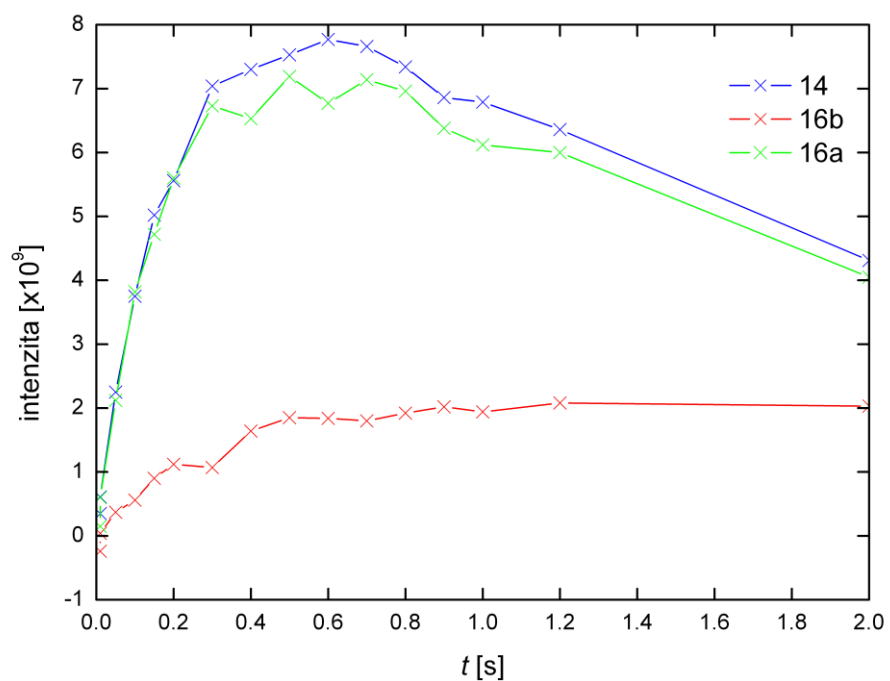
<sup>b</sup> pozorovaný signál

Na Obr. 13 a 14 je pak zobrazen vývoj signálu po selektivní excitaci ketonu **15** (−73.3 ppm) při teplotě 25 °C, resp. 40 °C. Obdobný vývoj signálů po selektivní excitaci hemiacetalů **16a** a **16b** a hydrátu **14** lze nalézt v přílohách (Obr. P20-P25). V těchto případech dochází k přímým výměnám pouze s ketonem **15**. To je patrné z toho, že v čase  $t = 0$  je derivace vždy přibližně nulová a dochází nejprve k populaci ketonu **15**. Ten je zde tedy centrální molekulou, přes kterou dochází k dynamickým výměnám, jejichž rychlost je měřitelná pomocí NMR.





Obr. 13. Vývoj signálů pro jednotlivé struktury v dynamické rovnováze po selektivní excitaci signálu pro keton 15 (−73.3 ppm) při teplotě 25 °C.



Obr. 14. Vývoj signálu pro jednotlivé struktury v dynamické rovnováze po selektivní excitaci signálu pro keton 15 (−73.3 ppm) při teplotě 40 °C.

### 4.3.3 Kinetické měření

Připravený monofunkční derivát **14**, resp. **15** byl rozpuštěn v acetonitrilu ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $c \approx 50 \text{ mM}$ ) a následně k němu přidán BuOH ve formě 0.5M roztoku (3 ekv.). S předpokladem, že reakce (viz Schéma 21) není příliš rychlá (řádově hodiny) byl sledován vývoj v čase pomocí  $^{19}\text{F}$  NMR (viz Obr. 15).

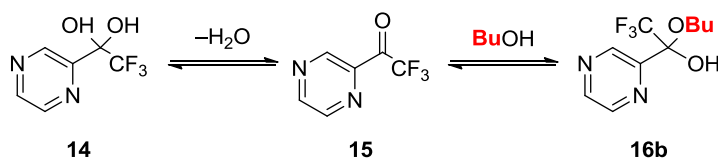


Schéma 21. Reverzibilní sled reakcí pro tvorbu hemiacetalu **16b**.

Exponenciální úbytek hydrátu **14** splňuje rovnici (1),

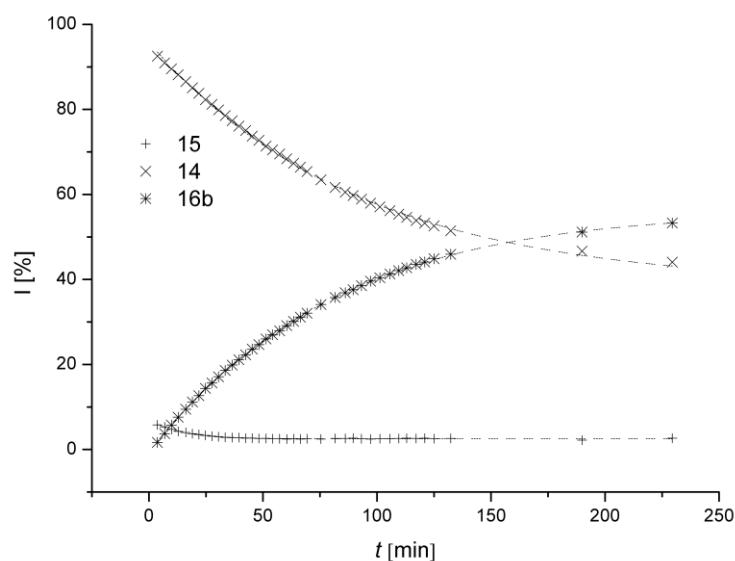
$$I_1 = A_1 \exp(-t/T_1) + I_{1,r} \quad (1)$$

kde  $I_1$  je relativní intenzita NMR signálu pro hydrát **14**,  $A_1$  a  $T_1$  jsou konstanty a  $I_{1,r}$  (= 40.3 %) je relativní intenzita NMR signálu pro hydrát **14** v rovnováze (23 hod., na Obr. 15 není uveden).

Exponenciální růst hemiacetalu **16b** splňuje rovnici (2),

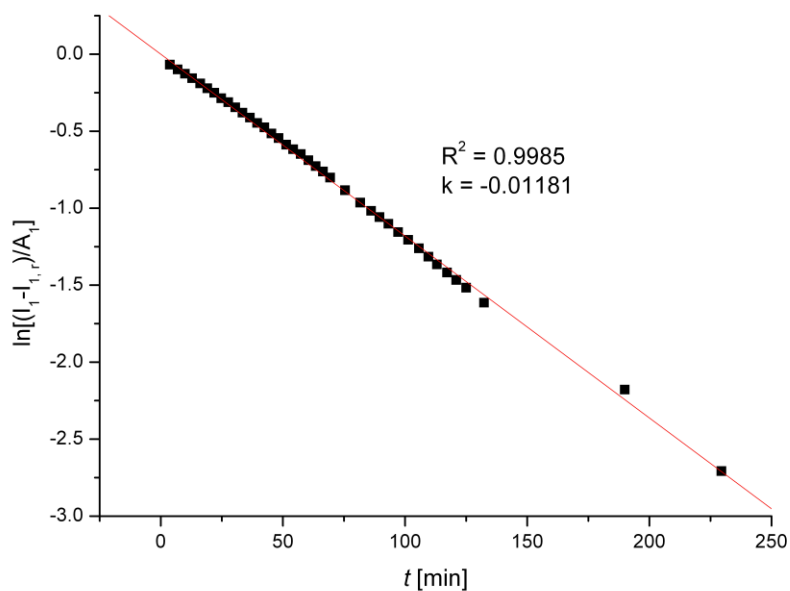
$$I_2 = A_2 \exp(t/T_2) + I_{2,r} \quad (2)$$

kde  $I_2$  je relativní intenzita NMR signálu pro hemiacetal **16b**,  $A_2$  a  $T_1$  jsou konstanty a  $I_{2,r}$  (= 56.7 %) je relativní intenzita NMR signálu pro hemiacetal **16b** v rovnováze (23 hod., na Obr. 13 není uveden).

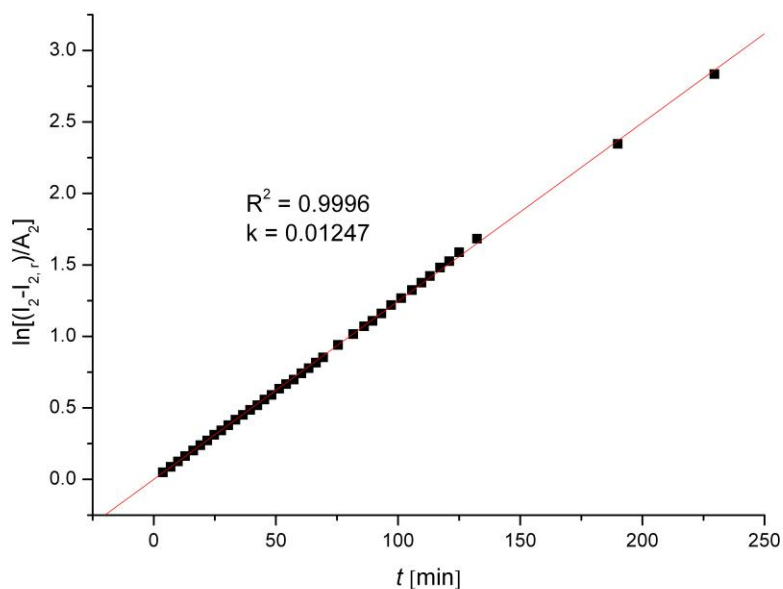


Obr. 15. Časový vývoj tvorby hemiacetalu **16b**.  $I$  [%] je relativní intenzita NMR signálu.

Na Obr. 15 je vidět, že po počátečním ustanovení stacionárního stavu je zastoupení ketonu **15** v reakčním systému víceméně konstantní. Z linearizovaných závislostí pro úbytek hydrátu **14** a pro nárůst hemiacetalu **16b** na Obr. 16 a Obr. 17 je patrné, že se jedná o kinetiku typu prvního řádu.



Obr. 16. Linearizovaná závislost pro úbytek hydrátu **14**.



Obr. 17. Linearizovaná závislost pro tvorbu hemiacetalu **16b**.

## 5. Experimentální část

### 5.1 Obecné poznámky k experimentální části

Pro čistící a separační účely byla použita kolonová kapalinová chromatografie se silikagelem (Merck, 0.040-0.063 mm) jako stacionární fází. Pro sledování průběhu reakcí a čistot vzorků byla prováděna tenkovrstvá chromatografie (TLC) na foliích Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck). Pro detekci látek na TLC byla využita UV-lampa (254 a 365 nm). Výchozí látky pro syntézu, stejně jako další sloučeniny používané při reakcích, byly použity, tak jak byly získány od dodavatelů, pokud není uvedeno jinak. Rozpouštědla pro syntetické účely byla před reakcemi destilována podle obecných postupů. Deuteriovaná rozpouštědla byla použita tak, jak byla získána od dodavatele (Armar Chemicals). Molekulová síta (3 Å, powder, Alfa) byla aktivována žháním při cca 250 °C za sníženého tlaku. Rozpouštědla byla odpařována na rotační vakuové odparce firmy Büchi s tlakovou regulací.

NMR spektra byla měřena na spektrometrech Varian<sup>UNITY</sup> INOVA 400, VNMRs 300 a Bruker AVANCE-III 600 MHz. Spektra byla referencována buďto na tetramethylsilan (TMS) nebo na zbytkový signál použitého deuteriovaného rozpouštědla. V případě <sup>19</sup>F NMR nebylo použito žádného vnitřního standardu. Jako vnější standard byla použita kyselina trifluoroctová (CF<sub>3</sub>COOH) s chemickým posunem  $\delta = -77.02$  ppm.

Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific), kterým disponuje Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v. v. i., případně na spektrometru Esquire 3000. Infračervená spektra měřena metodou DRIFT v matici KBr na spektrometru Nicolet Avatar 370 FT-IR.

Rentgenostrukturní analýza byla provedena na difraktometru Nonius Kappa CCD, vybaveném plošným detektorem firmy Bruker ApexII a chladícím zařízením Cryostream Cooler (Oxford Cryosystems), při teplotě 150 K. Použité záření MoK $\alpha$  monochromatizované grafitovým monochromátorem mělo vlnovou délku  $\lambda = 0.71073$  Å. Difrakční data byla měřena a zpracována pomocí souboru programů ApexII a SAINT.

## 5.2 Pracovní postupy pro studium tvorby hemiacetalů

Pro připravené deriváty pyrazinu **3**, **5**, **8** a **11** byly provedeny reakce s BuOH vždy za přibližně stejných podmínek. Všechny reakce byly provedeny v deuteriovaných rozpouštědlech. Postup byl následující: do NMR kyvety bylo odměřeno mikrostříkačkou (Hamilton) vždy 0.6 ml 50mM zásobního roztoku pyrazinového derivátu (30  $\mu\text{mol}$ ) a následně přidáno příslušné množství 1M roztoku BuOH. NMR kyvety s hydráty **8** a **11** byly ponechány před měřením volně při laboratorní teplotě. Pro **3** a **5** byly vzorky uchovávány při 1 °C pod atmosférou argonu. Po přidání **ms** (přibližně 50 mg) byly vzorky doplněny přibližně 0.2 ml  $\text{CD}_3\text{CN}$  a ponechány volně přes noc. Před měřením bylo **ms** odfiltrováno přes mikrofiltry s teflonovou membránou.

Pro *koncentrační experiment* bylo postupováno tak, že bylo odměřeno takové množství zásobního roztoku hydrátu **8** v acetonitrilu ( $c = 0.1 \text{ M}$ ), aby výsledné koncentrace po přidání příslušného množství roztoku BuOH (2 ekv.,  $c = 1 \text{ M}$ ) a doplnění  $\text{CD}_3\text{CN}$  byly takové, jak je uvedeno v Tab. 9. K jednotlivým vzorkům bylo přidáno vždy stejné množství **ms** molekulového síta (cca 50 mg) a vzorky ponechány volně při laboratorní teplotě přes noc. Před měřením bylo **ms** síto odfiltrováno přes mikrofiltry s teflonovou membránou.

Pro zjištění vlivu  $\text{Zn}^{2+}$  iontu na *stabilizaci bis-hemiacetalu* **5b** byl přidán  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (15  $\mu\text{mol}$ ) ve formě 0.125M roztoku v  $\text{CD}_3\text{CN}$  (0.12 ml) k reakci v rovnováze (aldehyd **5** + 2ekv. butanolu v  $\text{CDCl}_3$ ). Vzorek byl ponechán před měřením volně přes noc při 1 °C pod atmosférou argonu.

Pro zjištění vlivu  $\text{Zn}^{2+}$  na *stabilizaci bis-hemiacetalu* **11b** byl postup následující: k 0.1M roztoku **11** (30  $\mu\text{mol}$ ) v  $\text{CD}_3\text{CN}$  (0.3 ml) bylo přidán BuOH (60  $\mu\text{mol}$ ) ve formě 1M roztoku v  $\text{CD}_3\text{CN}$  (60  $\mu\text{l}$ ),  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (15  $\mu\text{mol}$ ) ve formě 0.125M roztoku v acetonitrilu (0.12 ml), následně vzorek doplněn 0.5 ml  $\text{CD}_3\text{CN}$  a přidáno **ms** (50 mg). Vzorek byl ponechán volně přes noc za laboratorní teploty. Před měřením bylo **ms** odfiltrováno přes mikrofiltr s teflonovou membránou.

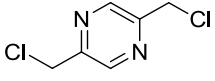
*Dynamický experiment* byl proveden tak, že k přibližně 50mM roztoku hydrátu **14**, resp. ketonu **15** (30  $\mu\text{mol}$ ) v  $\text{CD}_3\text{CN}$  (0.6 ml) bylo přidáváno příslušné množství monofunkčního alkoholu ve formě 0.5M roztoku v  $\text{CD}_3\text{CN}$ , tak jak to je uvedeno v Tab. 10. Před měřením bylo **ms** odfiltrováno přes mikrofiltr s teflonovou membránou. V rovnováze pak byly měřeny dynamické výměny mezi jednotlivými strukturami na základě selektivního NOE na spektrometru Bruker Avance III 600 MHz, vybaveným standardní širokopásmovou sondou laditelnou též pro izotop  $^{19}\text{F}$ . Pulsní sekvence byla založena na selektivní excitaci jednoho signálu (pomocí refokusace magnetizace ve spinovém echu se selektivním  $180^\circ$ -pulsem a s gradienty magnetického pole), jehož intenzita je pak distribuována do dalších rezonancí chemickou přeměnou excitované molekuly.

*Kinetický experiment* byl proveden tak, že k přibližně 50mM roztoku **14**, resp. **15** (30  $\mu$ mol) v  $\text{CD}_3\text{CN}$  (0.6 ml) byl přidán BuOH (90  $\mu$ mol) ve formě 0.5 M roztoku v  $\text{CD}_3\text{CN}$  (0.18 ml). Měření probíhalo na spektrometru VNMRs 300.

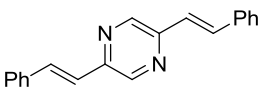
Vybraná  $^1\text{H}$  NMR a  $^{19}\text{F}$  NMR spektra lze nalézt v přílohách.

### 5.3 Syntéza derivátů pyrazinu

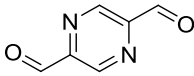
#### 2,5-Bis(chloromethyl)pyrazin (**1**)

 2,5-Dimethylpyrazin (8.00 g; 75 mmol) byl rozpuštěn v  $\text{CCl}_4$  (250 ml) a poté byl do roztoku suspendován rozetřený *N*-chlorsukcinimid (20 g; 150 mmol). Následně byl za míchání po dobu 1 hod. přidáván dibenzoylperoxid (1 g; 4 mmol) a reakční směs byla ponechána refluxovat za stálého míchání po dobu 15 hod. Následně byla provedena filtrace reakční směsi a odpaření  $\text{CCl}_4$  na RVO. TLC prokázala přítomnost pouze malého množství produktu **1**. Odparek byl dále rozpuštěn v  $\text{CCl}_4$  (200 ml) a přidána další dávka NCS (10 g; 75 mmol) a dibenzoylperoxidu (0.3 g; 1.2 mmol). Směs byla ponechána refluxovat za stálého míchání přes noc. TLC prokázala přítomnost dalších dvou látek vedle produktu **1**. Odparek byl nanesen na sloupec silikagelu a směs byla chromatograficky rozdělena (mobilní fáze DCM:EtOAc, 10:1). Fáze obsahující produkt byly spojeny a odpařeny. Bylo získáno 4.41 g (33 %) produktu **1** ve formě nahnědlé krystalické látky.  $^1\text{H}$  NMR (299.94 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.71 (s, 2H, pz), 4.71 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ) ppm.

#### 2,5-(*E,E*)-Distyrylpyrazin (**2**)

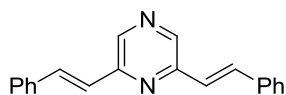
 2,5-Dimethylpyrazin (3.00 g; 28.0 mmol) byl rozpuštěn v benzaldehydu (13.0 g; 122 mmol) a následně k tomuto roztoku byl přidán anhydrid kyseliny benzoové (15 g; 66 mmol). Reakční směs byla ponechána refluxovat po dobu 16 hod. a následně byla ochlazená na l. t., kdy došlo ke ztuhnutí reakční směsi. Dále byla směs suspendována a po filtraci promyta ethanolem. Bylo získáno 4.10 g produktu **2** (53 %) jako žluté krystalické látky.  $^1\text{H}$  NMR (299.94 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.61 (s, 2H, pz), 7.75 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 4H), 7.43-7.31 (m, 6H), 7.19 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 2H) ppm. **B. t.** 223-224 °C

#### Pyrazin-2,5-dikarbaldehyd (**3**)

 2,5-(*E,E*)-Distyrylpyrazin (**2**) (2.00 g; 7 mmol) byl suspendován ve směsi THF:H<sub>2</sub>O (130 ml, 2:1) a následně k této suspenzi byl přidán  $\text{NaIO}_4$  (8.12 g; 38 mmol). Suspenze byla ponechána po krátkou dobu míchat a poté bylo přidáno katalytické množství  $\text{OsO}_4$ . Reakce probíhala pod argonovou atmosférou za l.t. po dobu 16 hod. Reakční směs byla poté zfiltrována, pevná fáze byla promyta na fritě směsí THF:H<sub>2</sub>O (90 ml, 2:1) a z filtrátu byl vakuově

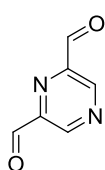
odpařeno THF. Zbývá vodná fáze byla nejprve extrahována etherem (3 × 60 ml) a poté chloroformem (10 × 30 ml). Chloroformové extrakty byly sušeny bezvodým MgSO<sub>4</sub> a následně byl chloroform odpařen na RVO. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (mobilní fáze DCM). Bylo získáno 195 mg (30 %) produktu **3** ve formě nahnědlého prášku. <sup>1</sup>H NMR (299.94 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.24 (s, 2H, CHO), 9.31 (s, 2H, pz) ppm.

#### 2,5-(*E,E*)-Distyrylpyrazin (**4**)



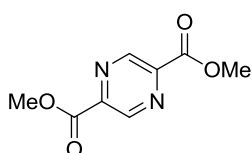
2,5-Dimethylpyrazin (2.10 g; 20 mmol) byl rozpuštěn v benzaldehydu (30 ml) a následně byl přidán ZnCl<sub>2</sub> (2.80 g; 20 mmol), který byl před reakcí aktivován podle literatury<sup>40</sup>. Reakční směs byla ponechána refluxovat po dobu 20 hod. Poté byl přidán ethanol (30 ml) a reakční směs byla ponechána refluxovat dalších 30 min. Tím došlo k vysrážení produktu. Reakční směs byla poté zfiltrována a produkt byl promyt na fritě ethanol. Bylo získáno 5.52 g (98 %) surového produktu **4** ve formě žluté krystalické látky. <sup>1</sup>H NMR (299.94 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.66 (s, 2H, pz), 7.96 (d, *J* = 16 Hz, 2H), 7.67-7.64 (m, 4H), 7.47-7.39 (m, 6H), 7.25 (d, *J* = 16 Hz, 2H) ppm.

#### Pyrazin-2,6-dikarbaldehyd (**5**)



2,5-(*E,E*)-Distyrylpyrazin (**4**) (2.00 g; 7 mmol) byl suspendován ve směsi THF:H<sub>2</sub>O (130 ml, 2:1) a následně k této suspenzi byl přidán NaIO<sub>4</sub> (8.12 g, 38 mmol). Suspenze byla ponechána po krátkou dobu míchat a poté bylo přidáno katalytické množství OsO<sub>4</sub>. Reakce probíhala pod argonovou atmosférou za l.t. po dobu 3 dnů. Reakční směs byla dále zfiltrována, pevná fáze byla promyta na fritě směsí THF:H<sub>2</sub>O (90 ml, 2:1) a z filtrátu bylo vakuově odpařeno THF. Zbývá vodná fáze byla nejprve extrahována etherem (3 × 60 ml) a poté chloroformem (10 × 30 ml). Chloroformové extrakty byly sušeny bezvodým MgSO<sub>4</sub> a následně odpařeny na RVO. Odparek byl následně nanesen na sloupec silikagelu a chromatograficky čištěn (mobilní fáze DCM). Bylo získáno 223 mg (35 %) produktu **5** ve formě béžového prášku. <sup>1</sup>H NMR (600.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.249 (s, 2H, CHO), 9.377 (s, 2H, pz) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150.92 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 191.29 (s, CHO), 146.64 (s, pzH), 146.38 (s, pz). HRMS(ESI): vypočteno pro C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Na 159.01650, nalezeno 159.01632. IČ: 3086.16 (C-H) ni, 3052.84 (C-H) ni, 2961.78 (C-H) ni, 2941.79 (C-H) ni, 2905.15 (C-H) ni, 2837.41 (C-H) ni, 1724.07 (C=O) vi cm<sup>-1</sup>.

#### Dimethyl pyrazin-2,5-dikarboxylát (**6**)



Do roztoku 2,5-dimethylpyrazinu (8.11 g; 75 mmol) ve směsi pyridin:H<sub>2</sub>O (165 ml, 10:1) byl suspendován SeO<sub>2</sub> (37.5 g; 338 mmol) a suspenze byla ponechána refluxovat po dobu

18 hod. Ze vzniklé červeno-hnědé suspenze bylo odpařeno rozpouštědlo na RVO. Následně byla k odparku přidána destilovaná H<sub>2</sub>O (250 ml) a elementární selen byl zfiltrován přes křemelinu. Po odpaření roztoku do sucha byl přidán methanol (150 ml) a thionyl chlorid (5 ml) a reakční směs byla ponechána refluxovat 16 hod. Následně byla provedena filtrace za horka a zbylá pevná fáze byla promyta DCM (5 × 20 ml). Organické fáze byly spojeny a roztok byl vakuově zahuštěn na přibližně 150 ml. Poté následovala volná krystalizace při 1 °C. Matečný louh byl dále zahuštěn na přibližně 100 ml a poté byl ponechán opět volně krystalizovat. Nakonec byl nažloutlý krystalický produkt vakuově sublimován. Bylo získáno 4.97 g (34 %) diesteru **6** jako bílého prášku. <sup>1</sup>H NMR (299.94 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.41 (s, 2H, pz), 4.09 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.5 (s, CO), 145.5 (s, pzH), 145.2 (s, pz), 53.5 (s, OCH<sub>3</sub>) ppm. **B. t.** 168-169 °C.

### 2,5-Bis(2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)pyrazin (**7**)

Diester **6** (1.00 g; 5.1 mmol) byl rozpuštěn ve směsi DCM:DME (28 ml, 8:1) a následně byl přidán TMS-CF<sub>3</sub> (2.3 ml; 15 mmol). K této směsi byl nakonec přidán čerstvě vyžíhaný CsF (0.15 g; 0.99 mmol), aktivován žháním horkovzdušnou pistolí při teplotě 200 °C za sníženého tlaku, a reakce byla ponechána reagovat za l.t. pod atmosférou argonu po dobu přibližně 40 hod. za stálého míchání. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO a odparek byl nanesen na sloupec silikagelu a chromatograficky čištěn (mobilní fáze Hex:DCM 2:1). Mobilní fáze byla následně odpařena na RVO. Bylo získáno 1.32 g (54 %) silyl etheru **7** (racemát) ve formě oranžového viskózního oleje, který částečně krystalizoval. <sup>1</sup>H NMR (600.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.979 (s, 2H, pz), 8.972 (s, 2H, pz), 3.349 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.320 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 0.238 (s, 18H, OTMS), 0.224 (s, 18H, OTMS) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150.92 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 150.769 (d, pz), 143.641 (d, pzH), 122.075 (k, J<sub>C-F</sub> = 290.49 Hz, CF<sub>3</sub>), 97.280 (pseudo kd, J<sub>C-F</sub> = 31.87 Hz, pz-C), 51.209 (s, OCH<sub>3</sub>), 1.244 (d, OTMS) ppm. <sup>19</sup>F NMR (282.19 MHz): -79.645 (s, 6F), -79.697 (s, 6F). **HRMS**(ESI): vypočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>Na 503.12275, nalezeno 503.12262. **IČ**: 2979.73 (C-H) ni, 2959.84 (C-H) ni, 2904.85 (C-H) vni, 2848.69 (C-H) vni cm<sup>-1</sup>. Pro rentgenostrukturu analýzu byl použit krystal, který byl přímo preparativně získán.

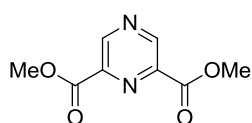
### 1,1'-Pyrazin-2,5-diylbis(2,2,2-trifluoro-1,1-diol) (**8**)

K roztoku silylu etheru **7** (407 mg; 0.85 mmol) v THF (2.90 ml) byla přidána 99% CH<sub>3</sub>COOH (0.94 ml), KF (150 mg; 2.58 mmol) a destilovaná H<sub>2</sub>O (0.25 ml). Reakce probíhala za stálého míchání pod atmosférou argonu po dobu 6.5 hod. Následně byl THF odpařen na RVO a přidán roztok NaHCO<sub>3</sub> (1.5 g v 18 ml). Po následné extrakci EtOAc



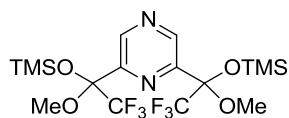
(8 × 10 ml) byla organická fáze sušena bezvodým MgSO<sub>4</sub>. Po odpaření EtOAc byla provedena sloupcová chromatografie (mobilní fáze Hex:EtOAc 4:3). Odparek byl nakonec promyt na teflonovém filtru DCM (4 × 1 ml). Bylo získáno 207 mg (79 %) hydrátu **8** ve formě bílého prášku. <sup>1</sup>H NMR (600.00 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 9.036 (s, 2H, pz), 5.919 (s, 4H, OH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150.92 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 152.195 (s, pz), 143.385 (d, pzH), 123.383 (k, J<sub>C-F</sub> = 287.38 Hz, CF<sub>3</sub>), 93.199 (k, J<sub>C-F</sub> = 33.04 Hz, pz-C) ppm. <sup>19</sup>F NMR (282.19 MHz, CD<sub>3</sub>CN): -84.23 (s) ppm. IČ: 3419 (C-H) ni, 3315 (C-H) ni, 3111 (C-H) ni cm<sup>-1</sup>. Krystal pro rentgenostrukturní analýzu byl získán pomalou difúzí CHCl<sub>3</sub> do roztoku látky **8** v THF.

### Dimethyl pyrazin-2,6-dikarboxylát (9)



Do roztoku 2,6-dimethylpyrazinu (8.11 g; 75 mmol) ve směsi pyridin:H<sub>2</sub>O (165 ml, 10:1) byl suspendován oxid seleničitý (37.5 g; 338 mmol) a suspenze byla ponechána refluxovat po dobu 18 hod. Následně byly zbytky elementárního selenu odfiltrovány přes křemelinu a z filtrátu bylo vakuově odpařeno rozpouštědlo. Poté byl k odparku přidán methanol (150 ml) a thionyl chlorid (10 ml) a reakční směs ponechána refluxovat 16 hod. Následně byla provedena filtrace za horka a zbylá pevná fáze byla promyta methanolem (2 × 30 ml). Po odpaření methanolu byl odparek promyt malým množstvím vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub>. Získaná žlutá krystalická látka byla rekrystalizována z methanolu a poté vakuově sublimována. Bylo získáno 5.11 g (35 %) produktu **9** ve formě bílé krystalické látky. <sup>1</sup>H NMR (299.94 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.47 (s, 2H, pz), 4.07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm. B.t. 127-128 °C

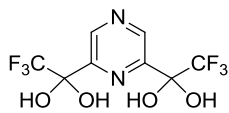
### 2,6-Bis(2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)pyrazin (10)



Do roztoku esteru **9** (500 mg; 2.55 mmol) ve směsi DCM:DME (14.5 ml, 13:1.5) byl přidán CsF (150 mg; 0.99 mmol), aktivován žháním horkovzdušnou pistolí při teplotě 200 °C za sníženého tlaku, Sc(OTf)<sub>3</sub> (12.5 mg; 25 μmol) a TMS-CF<sub>3</sub> (1.0 ml; 6.5 mmol). Reakční směs byla ponechána míchat po dobu 3 hod. pod atmosférou argonu. Po odpaření rozpouštědla na RVO byl odparek nanesen na sloupec silikagelu a chromatograficky čištěn (mobilní fáze Hex:DCM 2:1). Mobilní fáze byla následně odpařena na RVO. Bylo získáno 751 mg (61%) bezbarvého olejovitého produktu **10** (racemát), který po stání při -26 °C tuhne v bezbarvý prášek. <sup>1</sup>H NMR (600.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.999 (s, 2H, pz), 8.980 (s, 2H, pz), 3.391 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.302 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 0.285 (s, 18H, OTMS), 0.246 (s, 1H, OTMS) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150.92 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 149.084 (d, pz), 145.621 (s, pzH), 122.095 (pseudo kd, J<sub>C-F</sub> = 290.64 Hz, CF<sub>3</sub>), 97.362 (k, J<sub>C-F</sub> = 13.75 Hz, pz-C), 51.251 (s, OCH<sub>3</sub>), 1.018 (d, OTMS) ppm. <sup>19</sup>F NMR (282.19 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -79.47 (s, 6F), -79.79 (s, 6F) ppm. HRMS(ESI): vypočteno

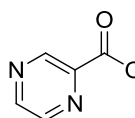
pro  $C_{16}H_{26}F_6N_2O_4Si_2Na$  503.12275, nalezeno 503.12258. **IČ**: 3004 (C-H) vni, 2965 (C-H) ni, 2902 (C-H) vni, 2839 (C-H) vni  $cm^{-1}$ .

### 1,1'-Pyrazin-2,5-diylbis(2,2,2-trifluoro-1,1-diol) (**11**)



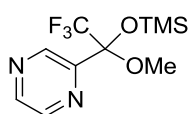
K roztoku silyl etheru **10** (711 mg; 1.48 mmol) v THF (5.0 ml) byla přidána 99%  $CH_3COOH$  (1.64 ml), KF (256 mg; 4.40 mmol) a destilovaná  $H_2O$  (0.20 ml). Reakční směs ponechána míchat pod atmosférou argonu po dobu 5 hod. Následně byl THF odpařen na RVO a přidán roztok  $NaHCO_3$  (2.62 g v 31 ml  $H_2O$ ). Po následné extrakci EtOAc ( $8 \times 10$  ml) byla organická fáze sušena bezvodým  $MgSO_4$ . EtOAc byl následně odpařen na RVO a odparek byl nanesen na sloupec silikagelu a chromatograficky čištěn (mobilní fáze Hex:EtOAc 4:3). Mobilní fáze byla odpařena a odparek byl promyt na teflonovém filtru DCM ( $4 \times 1$  ml). Bylo získáno 305 mg (67 %) produktu **11** ve formě bílého prášku.  **$^1H$  NMR** (600.00 MHz,  $CD_3CN$ ): 9.130 (s, 2H, pz), 5.947 (s, 4H, OH) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (150.92 Hz,  $CD_3CN$ ): 149.126 (s, pz), 146.152 (s, pzh), 123.779 (k,  $J_{C-F}=287.41$  Hz,  $CF_3$ ), 93.146 (k,  $J_{C-F} = 32.89$  Hz, pz-C).  **$^{19}F$  NMR** (282.19 MHz,  $CD_3CN$ ): -84.51 (s) ppm. **IČ**: 3461 (C-H) vni, 3392 (C-H) vni, 3162 (C-H) ni, 3084 (C-H) ni, 2899 (C-H) ni  $cm^{-1}$ . Krystal pro rentgenostrukturní analýzu byl získán pomalou difúzí  $CHCl_3$  do roztoku látky **11** v THF.

### Methyl pyrazin-2-karboxylát (**12**)



Pyrazin-2-karboxylová kyselina (25.70 g; 207.1 mmol) byla suspendována v suchém methanolu (250 ml) a následně bylo přidáno 10 kapek konc.  $H_2SO_4$ . Reakční směs ponechána refluxovat po dobu 2 dnů. Po ochlazení na l.t. byl přidán  $NaHCO_3$  (5 g) a reakční směs byla ponechána dále míchat 16 hod. Po filtraci reakční směsi byl roztok zakoncentrován na RVO téměř do sucha a následně byl přidán DCM. Po sušení pomocí  $MgSO_4$  následovala filtrace roztoku přes  $Al_2O_3$ . Po odpaření na RVO byl odparek vakuově sublimován. Získáno 20.9 g (73 %) esteru **12** ve formě bílé krystalické látky.  **$^1H$  NMR** (299.94 MHz,  $CDCl_3$ ): 9.34 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.79 (d,  $J = 2.40$  Hz, 1H), 8.74 (dd,  $J_d = 2.40$  Hz,  $J_{dd} = 1.5$  Hz, 1H), 4.06 (s, 3H) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 164.25 (s, CO), 147.65 (s, pzC-H), 146.17 (s, pzC-H), 144.28 (s, pzC-H), 143.16 (s, pzC-CO), 53.04 (s,  $OCH_3$ ) ppm. **B.t.** 57.5-58.5 °C.

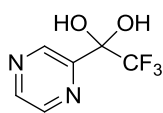
### 2-(2,2,2-Trifluoro-1-methoxy-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)pyrazin (**13**)



Ester **12** (3.50 g; 25.3 mmol) byl rozpuštěn ve směsi DCM:DME (18.7 ml, 25:3) a následně byl přidán  $TMS-CF_3$  (4.2 ml; 27.3 mmol), CsF (380 mg; 2.51 mmol), aktivován žiháním horkovzdušnou pistolí při teplotě 200 °C za sníženého tlaku a  $Sc(OTf)_3$  (125 mg, 1 mol %). Reakční směs byla

míchána pod atmosférou argonu po dobu 3.5 hod za l.t. a následně byla zahuštěna na RVO. Odparek byl následně chromatograficky čištěn na silikagelu (mobilní fáze DCM). Po odpaření rozpouštědla byl nažloutlý olejovitý odparek podroben další reakci (viz dále). **<sup>1</sup>H NMR** (299.94 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.99 (s, 1H, pz), 8.67-8.64 (m, 2H, pz), 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0.25 (s, 9H, OTMS) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (282.19 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -79.92 (s) ppm.

### 2,2,2-Trifluoro-1-(pyrazin-2-yl)ethan-1,1-diol (**14**)



Nažloutlý olejovitý silyl ether **13** z předchozí reakce byl rozpuštěn v THF (25 ml) a následně byla přidána 99% CH<sub>3</sub>COOH (10 ml), TBAF·3H<sub>2</sub>O (7.89 g; 25.0 mmol) ve formě 1M roztoku v THF (25 ml) a reakční směs byla ponechána míchat po dobu 3 hod. za l.t. Po odpaření THF byl odparek smíchán s NaHCO<sub>3</sub> a MgSO<sub>4</sub>. Tato směs byla rozetřena a vzniklý hnědobílý prášek byl extrahován EtOAc na Soxhletově extraktoru po dobu 2 dní. Po odpaření EtOAc byl odparek homogenizován se silikagelem a následně chromatograficky čištěn (mobilní fáze 1. DCM, 2. DCM:EtOAc 2.5:1). Po odpaření mobilní fáze na RVO byl odparek triturován směsí DCM:Hex 1:1. Bylo získáno 2.14 g (~44%) bílého prášku, který tvořil hydrát **14** spolu s ketonem **15** (7:1). **<sup>1</sup>H NMR** (CD<sub>3</sub>CN, 299.94 MHz): 9.28 (d, *J* = 1.65 Hz, 1H, keton **15**), 9.01 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.25 Hz, 1H, keton **15**), 8.78 (dd, *J*<sub>d</sub> = 2.25 Hz, *J*<sub>dd</sub> = 1.65 Hz, 1H, keton **15**), 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J*<sub>d</sub> = 2.4 Hz, *J*<sub>dd</sub> = 1.65 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H, OH) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (CD<sub>3</sub>CN, 282.19 MHz): -73.33 (s, keton **15**), -84.44 (s) ppm. Krystal pro rentgenostrukturní analýzu byl získán pomalou difúzí CHCl<sub>3</sub> do roztoku látky **14**, resp. **15** v THF.

## 6. Závěr

Úspěšně byly připraveny karbonylové deriváty pyrazinu, a to karbaldehydy a trifluormethylketony, resp. jejich hydráty. Při jejich syntéze byly využity reakční kroky popsané v literatuře, případně byla syntéza cíleně modifikována. Bifunkční trifluormethylketony odvozené od pyrazinu, tedy látky v literatuře nepopsané, byly připraveny ve formě kovalentních hydrátů, což svědčí o jejich vysoce elektrofilním charakteru. Zároveň zde byla vyvinuta modifikovaná příprava trifluormethylketonů, resp. jejich hydrátů z esterů za aktivace Lewisovou kyselinou. Také byla úspěšně modifikována příprava dikarbaldehydů pyrazinu, a to ve druhém reakčním kroku, kdy dochází ke štěpení dvojné vazby pomocí katalytického množství oxidu osmičelého.

Pro studium a charakterizaci dynamických hemiacetalů byla nepostradatelnou technikou NMR spektroskopie, zejména z hlediska nedestruktivního charakteru této techniky. Přesnost získaných dat je pak zatížena přesností této metody.

Karbaldehydy tvoří podle očekávání hemiacetaly v nízkých NMR výtěžcích. Bis-hemiacetaly v tomto případě vznikají prakticky pouze na hranici detekce NMR. Trifluormethyl deriváty poskytují poměrně vysoké NMR výtěžky bis-hemiacetalů za přítomnosti molekulového síta, které je schopné výchozí hydráty v roztoku dehydratovat. Proto na tyto látky bude soustředěna pozornost v některé z dalších prací, především vzhledem k jejich potenciálu tvořit dynamické polymery, popř. makrocyclické sloučeniny, a zároveň na jejich možnou stabilizaci a určování jejich struktury.

## Literatura

1. Dynamic Combinatorial Chemistry, ed. J. N. H. Reek and S. Otto, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
2. R. A. R. Hunt, S. Otto, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 847.
3. T. Corbett, J. Leclaire, J. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3652.
4. J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 151.
5. F. Arico, T. Chang, S. J. Cantrill, S. I. Khan, J. F. Stoddart, *Chem.-Eur. J.* **2005**, 11, 4655.
6. A. Solchinger, K. Wurst, H. Kopacka, B. Bildstein, *Cryst. Growth Des.* **2007**, 7, 2380.
7. R. J. Hooley, P. Restorp, T. Iwasawa, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15639.
8. D. Drahoňovský, J.-M. Lehn, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8428.
9. L. You, E. V. Anslyn, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5126.
10. M. D. Soutullo, R. A. O'Brien, K. E. Gaines, J. H. Davis, *Chem. Commun.* **2009**, 2529.
11. S. Huang, A. K. Miller, W. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6584.
12. S. Sasaki, Y. Kotegawa, H. Tamiaki, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4849.
13. B. Buchs, W. Fieber, D. Drahoňovský, J.-M. Lehn, A. Hermann, *Chem. Biodivers.* **2012**, 9, 689.
14. L. You, J. S. Berman, E. V. Anslyn, *Nat. Chem.* **2011**, 3, 943.
15. R. Caraballo, H. Dong, J. P. Ribeiro, J. J.-B. Barbero, O. Ramström, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 599.
16. J.-M. Lehn, *Aust. J. Chem.* **2010**, 63, 611.
17. E. Kolomiets, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2005**, 1519.
18. S. Fujii, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7635.
19. J. F. Folmer-Andersen, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 121, 7800.
20. C.-F Chow, S. Fujii, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2007**, 4363.
21. G. Nasr, M. Barboiu, T. Ono, S. Fujii, J.-M. Lehn, *J. Membr. Sci.* **2008**, 321, 8.
22. Y. Ruff, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3556.
23. L. S. Chen, G. J. Chen, Ch. Tamborski, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 251, 139.
24. R. K. Mackie, S. Mhatre, J. M. Tedder, *J. Fluorine Chem.* **1977**, 10, 437.

25. M. J. O'Connor, K. N. Boblak, M. J. Topinka, P. J. Kindelin, J. M. Briski, Ch. Zheng, D. A. Klumpp, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3266.
26. J. Wiedemann, T. Heiner, G. Mloston, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 820.
27. R. P. Singh, G. Cao, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873.
28. J. L. Holsinger, K. Elrod, J. O. Link, M. Graupe, I. J. Kim, US 055467, **2009**.
29. Y. Kawano, N. Kaneko, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1133.
30. A-M. Stadler, F. Puntoriero, S. Campagna, N. Kyritsakas, R. Welter, J.-M. Lehn, *Chem.-Eur. J.* **2005**, *11*, 3997.
31. U. Eiermann, C. Krieger, F. A. Neugebauer, H. A. Staab, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 523.
32. S. Chandrasekhar, M. Sridhar, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5423.
33. G. Xu, J. P. Wu, X. M. Ai, L. R. Yang, *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 643.
34. R. Franke, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 3724.
35. R. Pappo, D. S. Allen, R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478.
36. H. Schumann, H.-K. Luo, *Z. Naturforsch.* **2005**, *60b*, 22.
37. J. Klingele, B. Moubaraki, K. S. Murray, J. F. Boas, S. Brooker, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1530.
38. P. A. Goodson, A. R. Oki, J. Glerup, D. J. Hodgson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6248.
39. K. Stott, J. Stonehouse, J. Keeler, T.-L. Hwang, A. J. Shaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4199.
40. A. R. Pray, R. F. Heitmiller, S. Strycker, V. D. Aftandilian, T. Muniyappan, D. Choudhury, M. Tamres, *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 321.

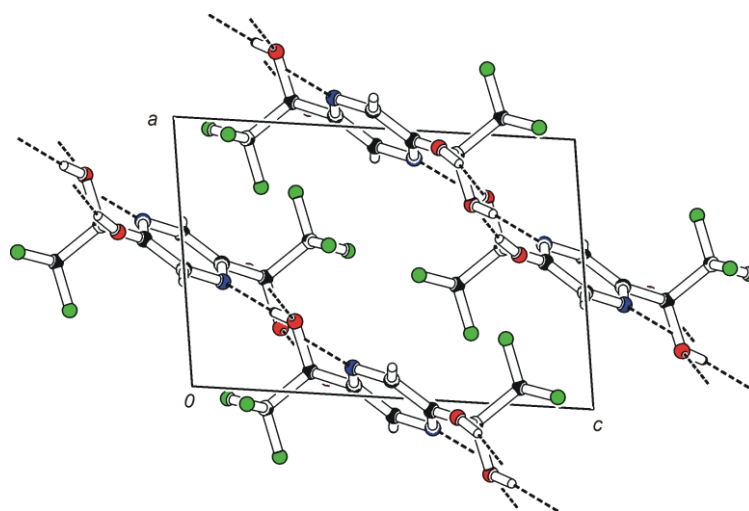
## **Přílohy**

## Rentgenostrukturní data

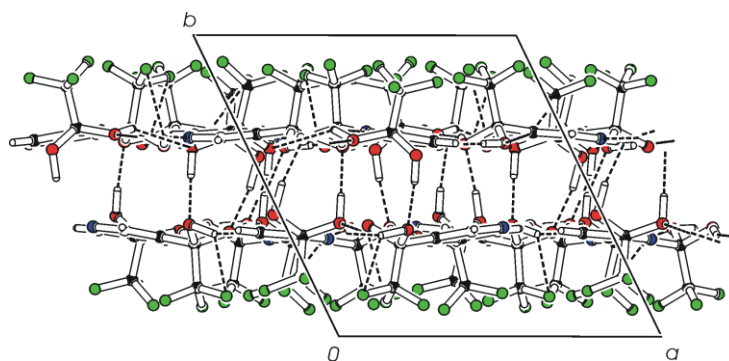
Následující tabulka uvádí některé rentgenostrukturní parametry

	8	7	11	14
Sumární vzorec	$C_8H_6F_6N_2O_4$	$C_{16}H_{26}F_6N_2O_4Si_2$	$C_8H_6F_6N_2O_4$	$C_6H_5F_3N_2O_2$
$M_r$	308.15	480.57	308.15	194.12
Krystalová soustava	jednoklonná	jednoklonná	trojklonná	rombická
Prostorová grupa	$P2_1/n$	$P2_1/n$	$P \bar{1}$	$P2_12_12_1$
$a$ (Å)	7.0640 (4)	7.1771 (2)	11.2787 (9)	11.7540 (4)
$b$ (Å)	7.2179 (4)	15.6411 (3)	12.1402 (11)	13.7040(4)
$c$ (Å)	10.5846 (6)	10.3266 (3)	19.1537 (16)	18.2969 (5)
$\alpha$ (°)			105.595 (3)	
$\beta$ (°)	97.260 (2)	90.5350 (10)	90.212 (3)	
$\gamma$ (°)			114.748 (2)	
$V$ (Å <sup>3</sup> )	535.35 (5)	1159.19 (5)	2273.7 (3)	2947.21 (15)
$Z$	2	2	8	16
$R$	0.031	0.032	0.072	0.031
$wR$	0.078	0.090	0.202	0.073

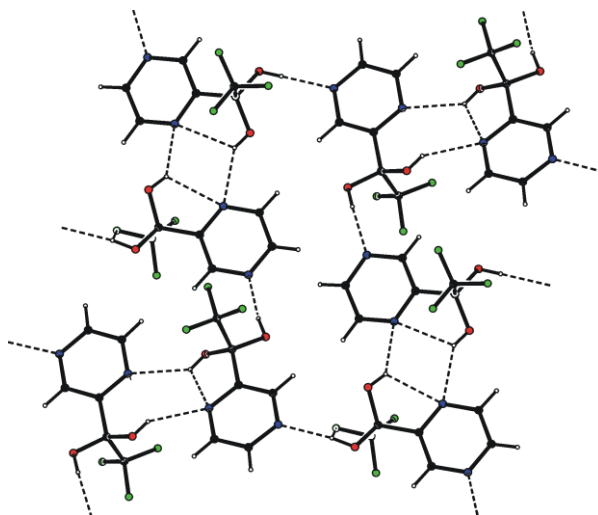




Obr. P1. Pohled na základní buňku pro molekulu 8 ve směru osy *b* se systémem vodíkových vazeb.

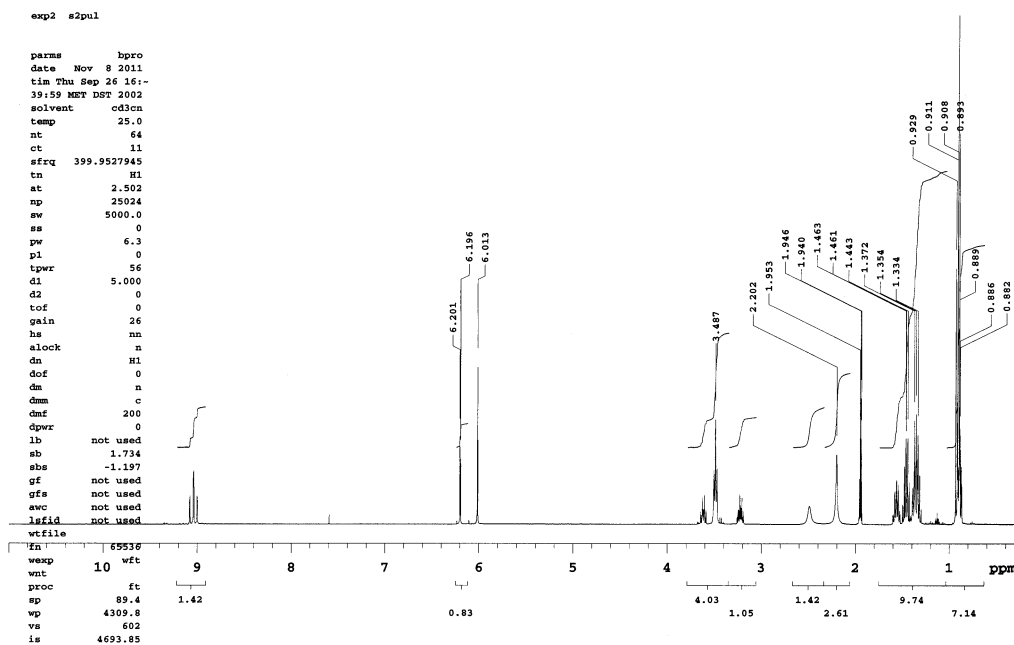


Obr. P2. Pohled na základní buňku pro molekulu 11 ve směru osy *c* se systémem vodíkových vazeb.

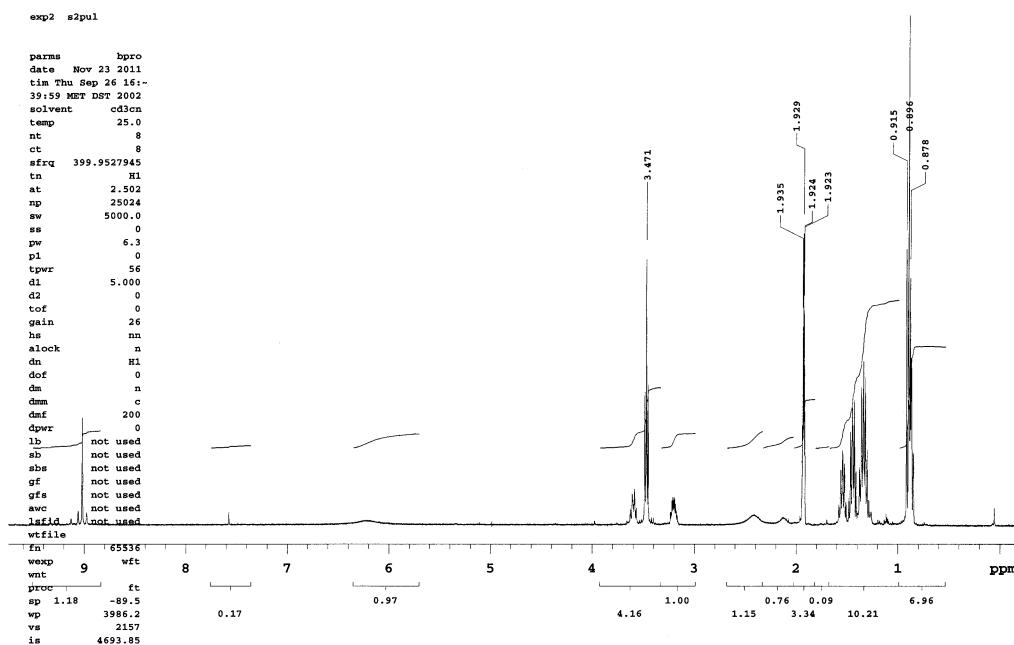


Obr. P3 . Pohled na systém vodíkových vazeb v krystalu molekuly 14.

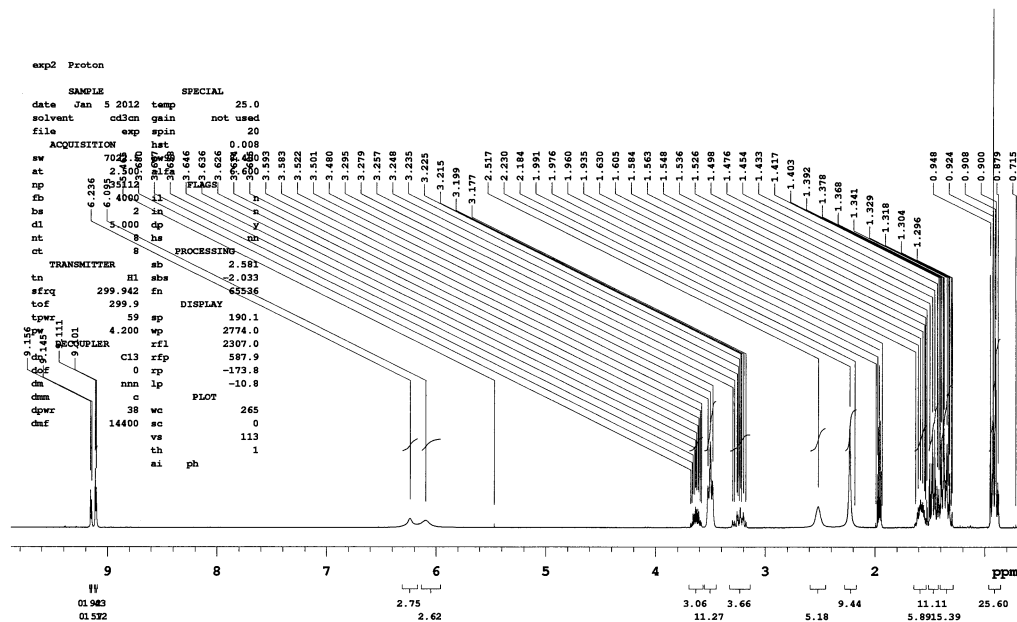
## Vybraná $^1\text{H}$ NMR spektra

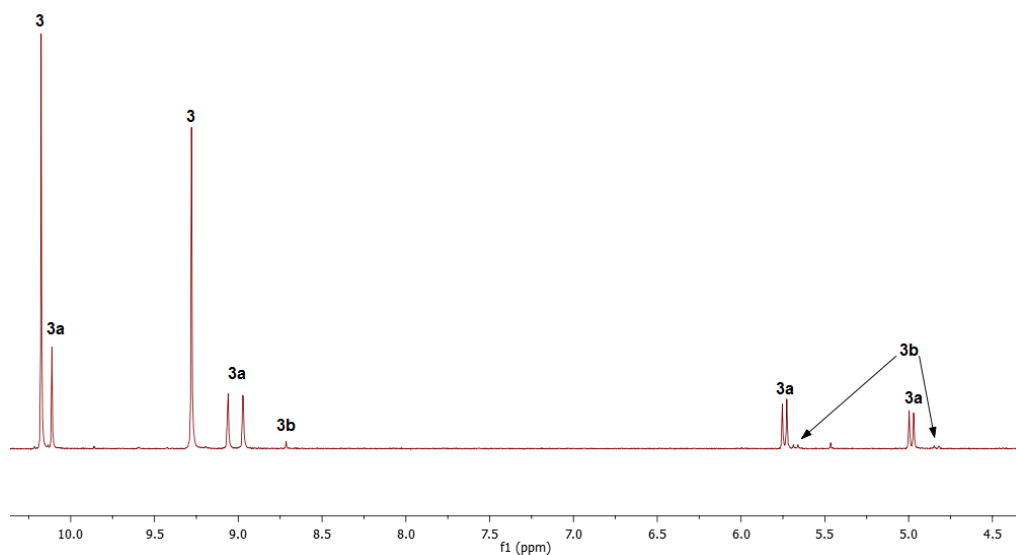


Obr. P4.  $^1\text{H}$  NMR spektrum reakce hydrátu 8 s 3 ekv. BuOH v rovnováze.

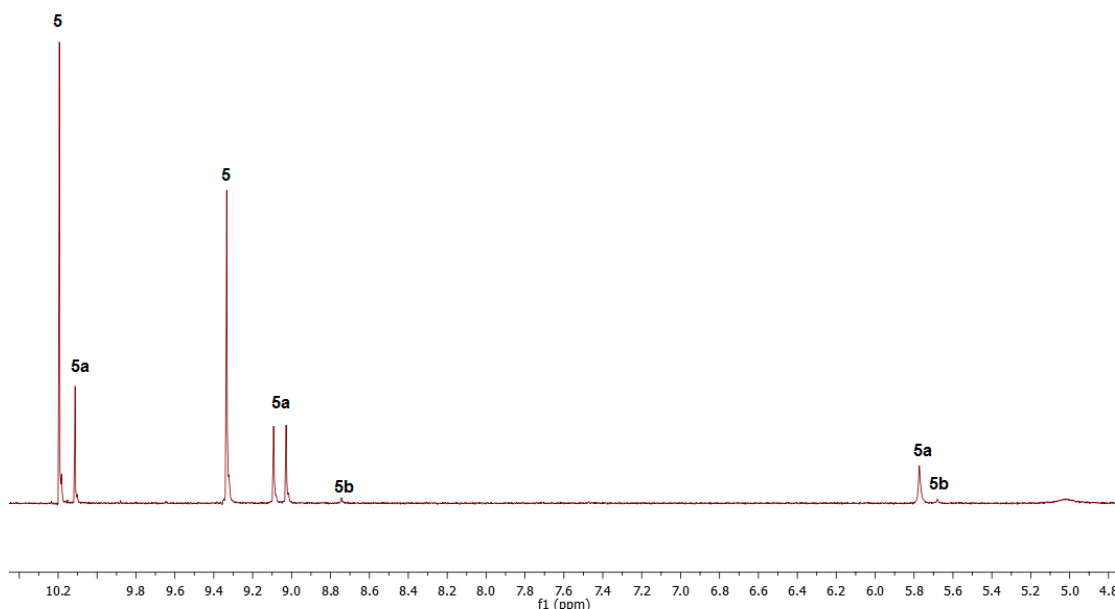


Obr. P5.  $^1\text{H}$  NMR spektrum pro reakci hydrátu 8 s 3 ekv. BuOH v rovnováze po přidání ms.

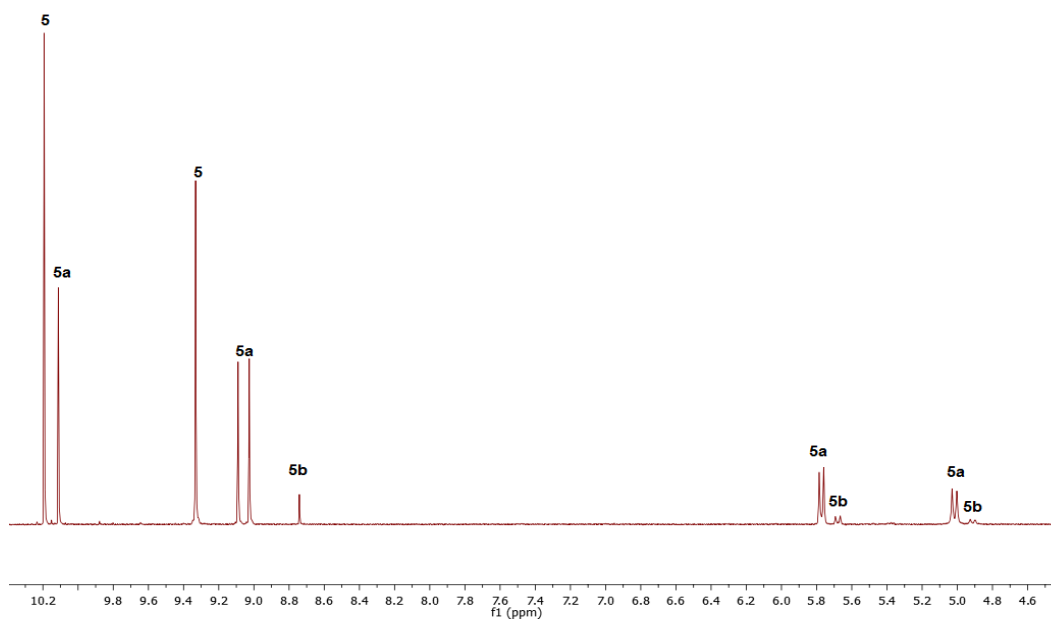




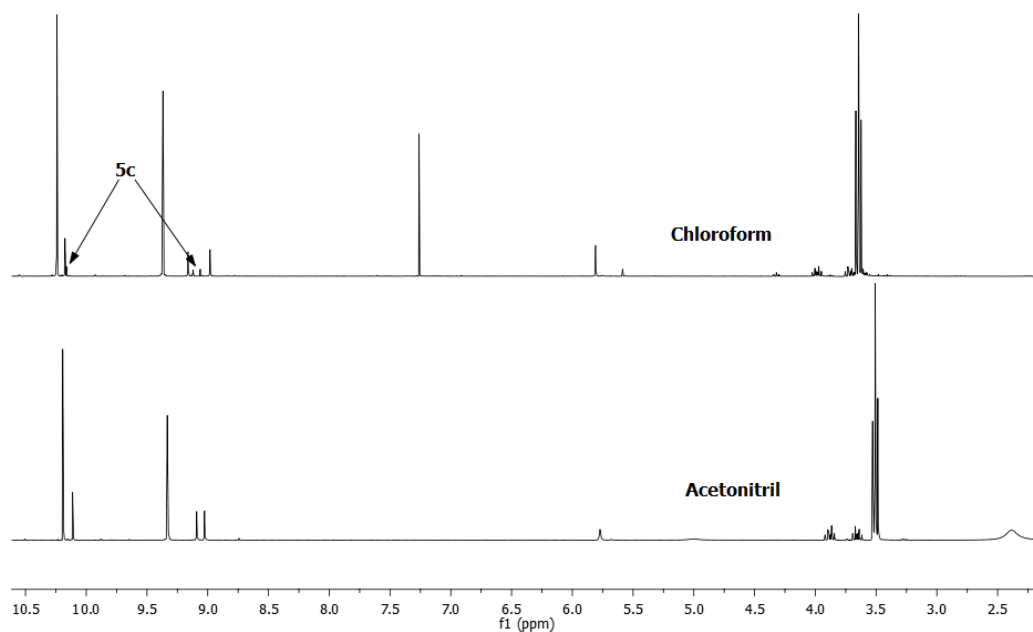
Obr. P8.  $^1\text{H}$  NMR pro reakci dikarbaldehydu 3 s 3 ekv. BuOH za rovnováhy. Část spektra od 4.5 ppm je pro přehlednost opomenuta.



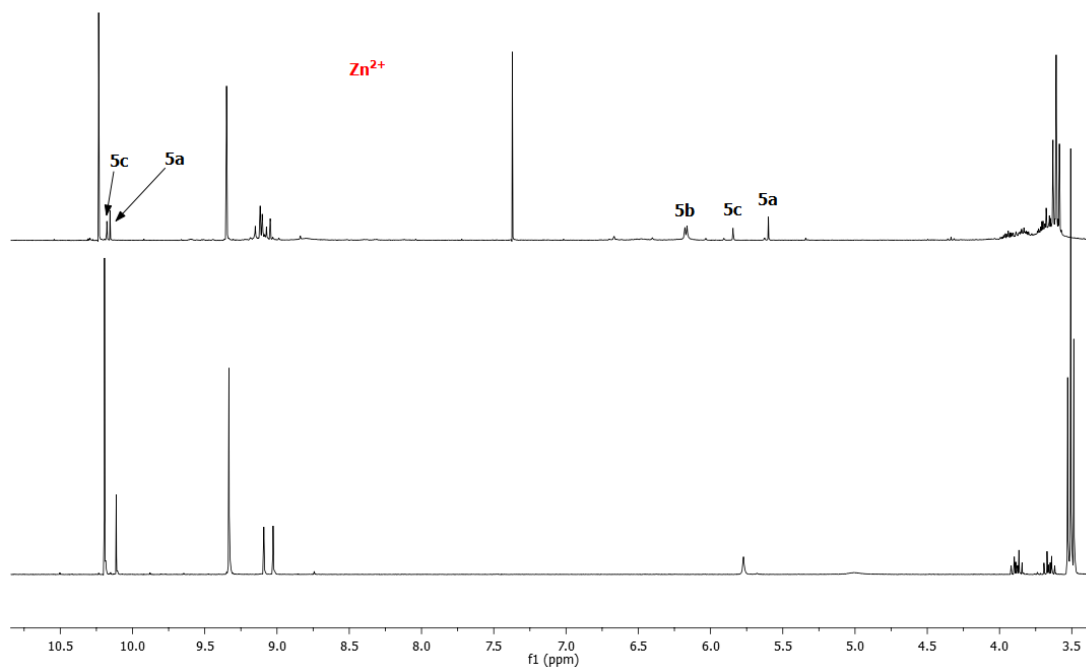
Obr. P9.  $^1\text{H}$  NMR spektrum pro reakci dikarbaldehydu 5 s 3. ekv. BuOH za rovnováhy. Část spektra od 4.8 ppm je pro přehlednost opomenuta.



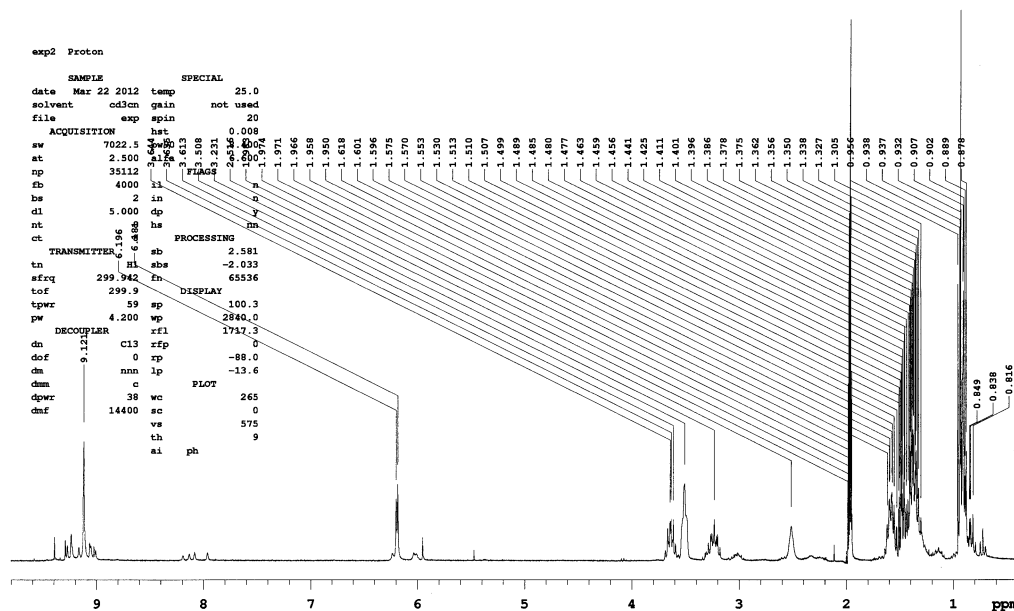
**Obr. P10.**  $^1\text{H}$  NMR spektrum pro reakci dikarbaldehydu **5** s 3 ekv. BuOH po přidání ms za rovnováhy. Část spektra od 4.6 ppm je pro přehlednost opomenuta.



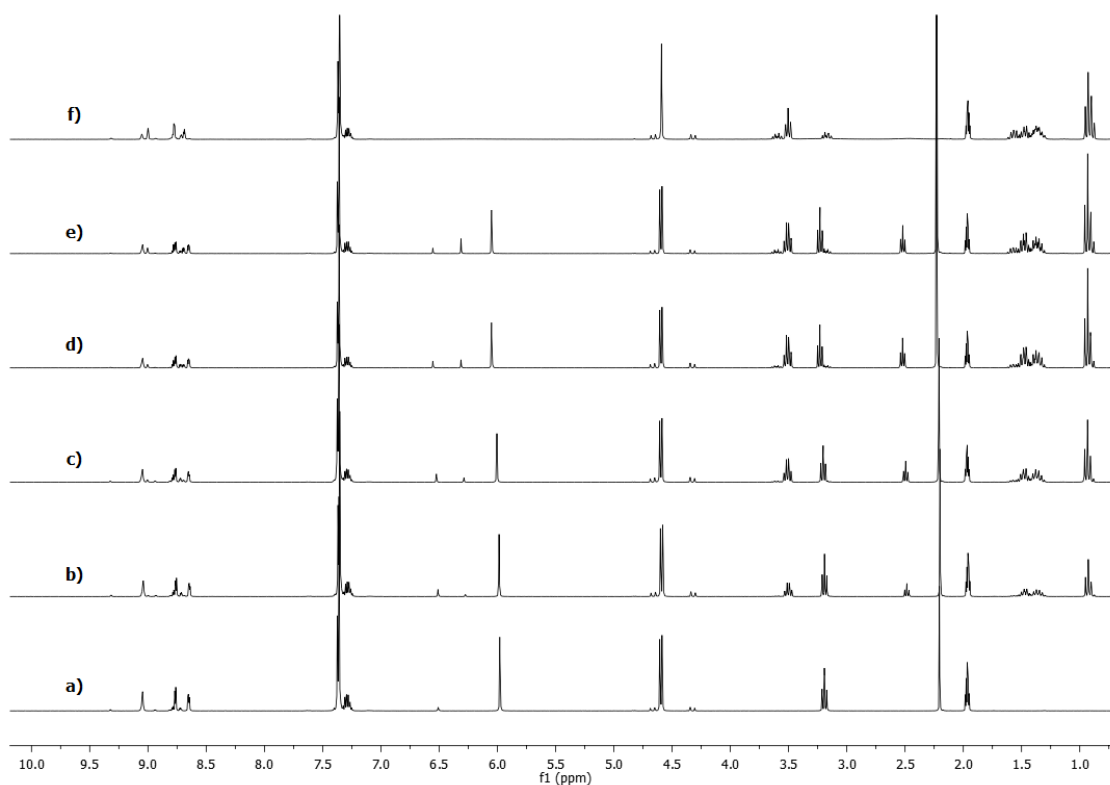
**Obr. P11.**  $^1\text{H}$  NMR spektrum reakce dikarbaldehydu **5** s 2 ekv. BuOH v  $\text{CD}_3\text{CN}$  a  $\text{CDCl}_3$  za rovnováhy. Část spektra od 2.5 ppm je pro přehlednost opomenuta.



Obr. P12.  $^1\text{H}$  NMR spektrum pro reakci dikarbaldehydu **5** s 2 ekv. BuOH za rovnováhy bez a po přidání  $\text{Zn}^{2+}$ . Část spektra od 3.4 ppm je pro přehlednost opomenuta.

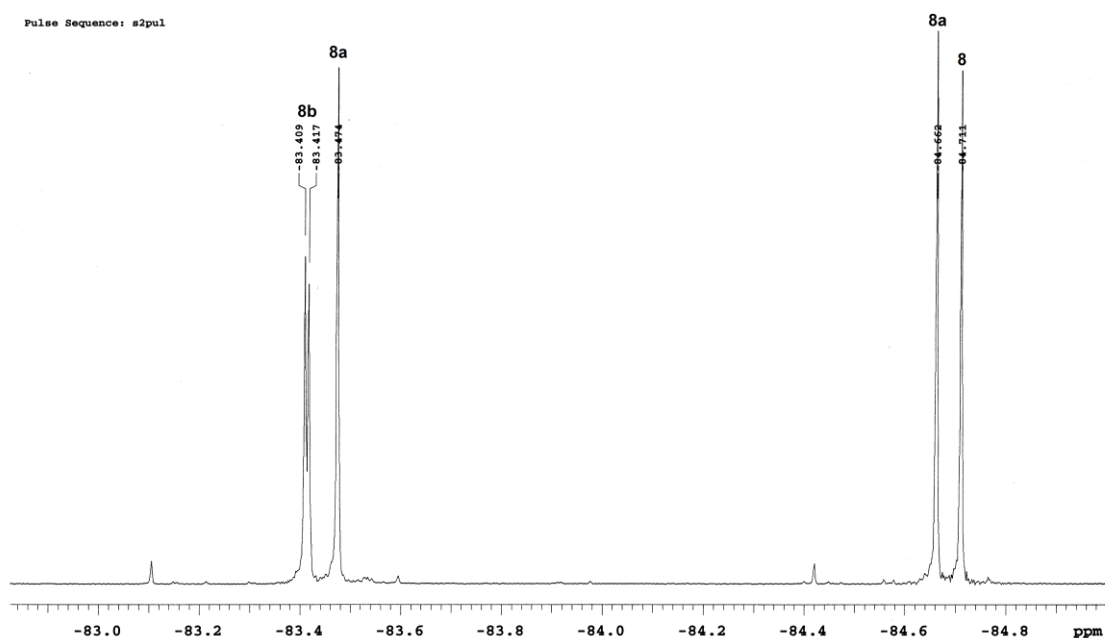


Obr. P13.  $^1\text{H}$  NMR spektrum pro reakci hydrátu **11** s 2 ekv. BuOH v přítomnosti  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  a ms.

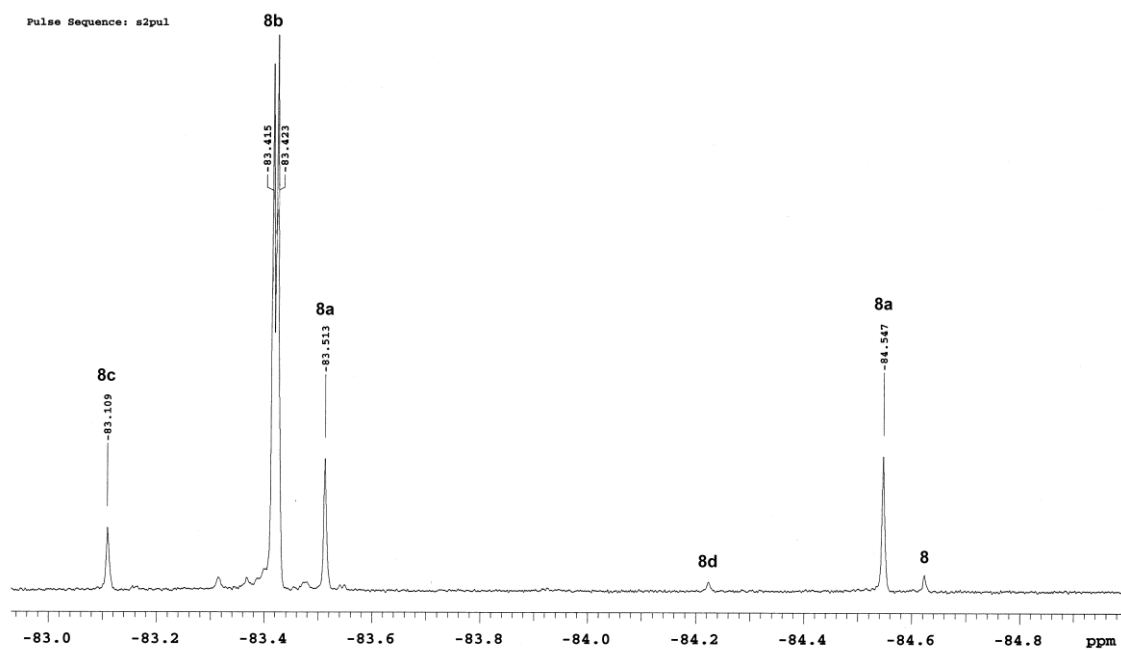


Obr. P14.  $^1\text{H}$  NMR-dynamická výměna benzylu za butyl pro reakci hydrátu 14, resp. ketonu 15 s BnOH a postupným přidáváním BuOH podle Tab. 10.

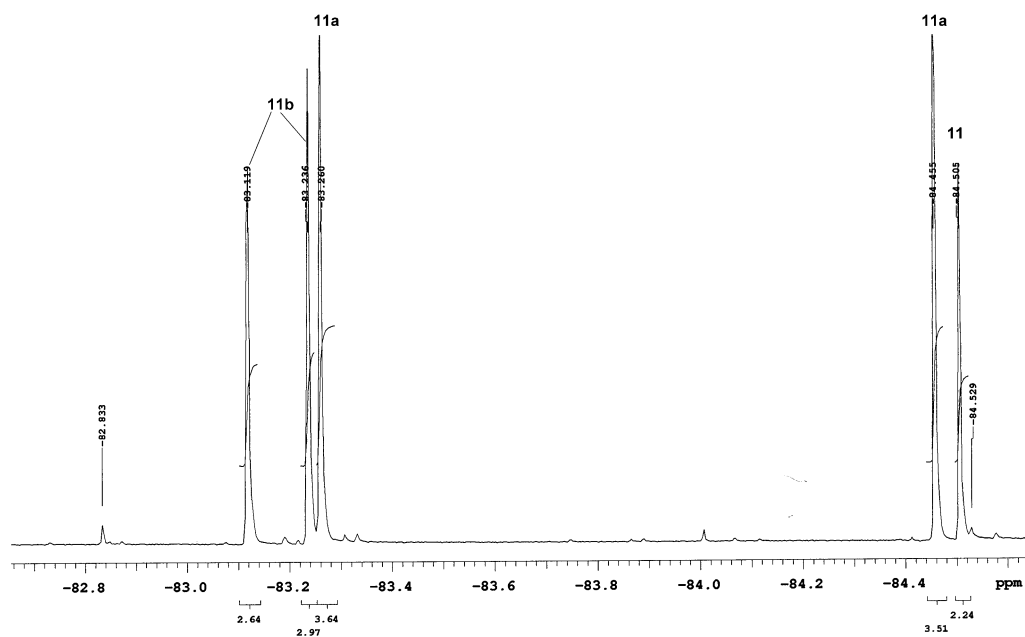
## Vybraná $^{19}\text{F}$ NMR spektra



Obr. P15.  $^{19}\text{F}$  NMR spektrum reakce hydrátu 8 s 3 ekv. BuOH v rovnováze.

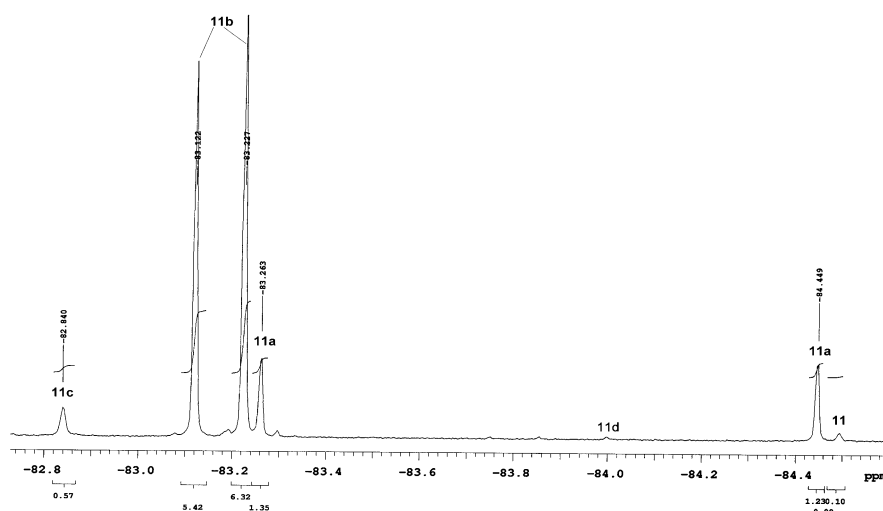


Obr. P16.  $^{19}\text{F}$  NMR spektrum pro reakci hydrátu 8 s 3 ekv. BuOH v rovnováze po přidání ms. Signály pro keto skupiny při  $-73.4$  ppm jsou opomenuty pro přehlednost.

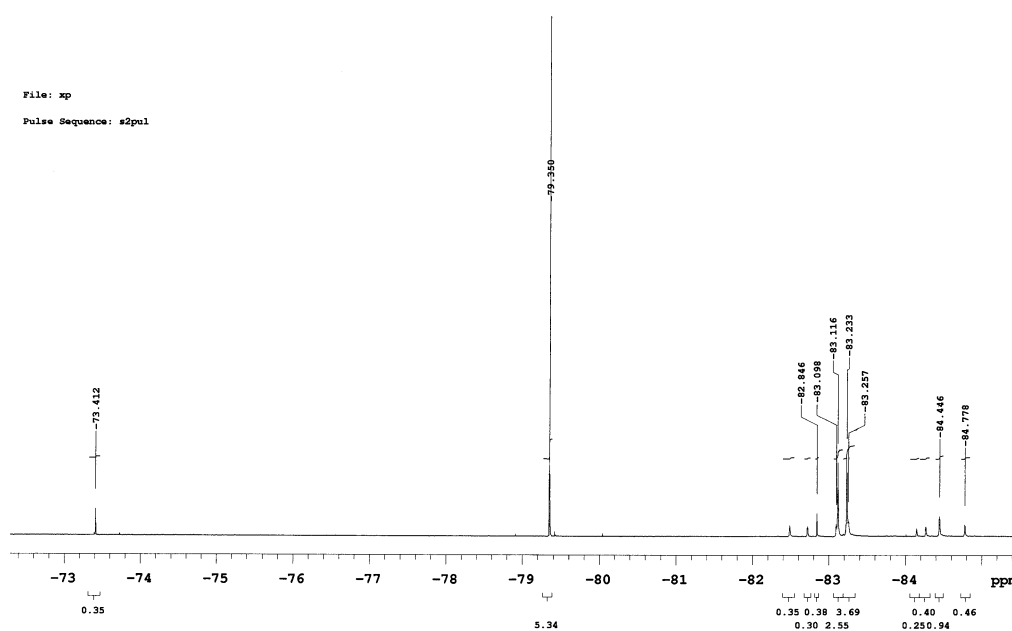


Obr. P17.  $^{19}\text{F}$  NMR spektrum reakce hydrátu 11 s 3 ekv. BuOH v rovnováze.



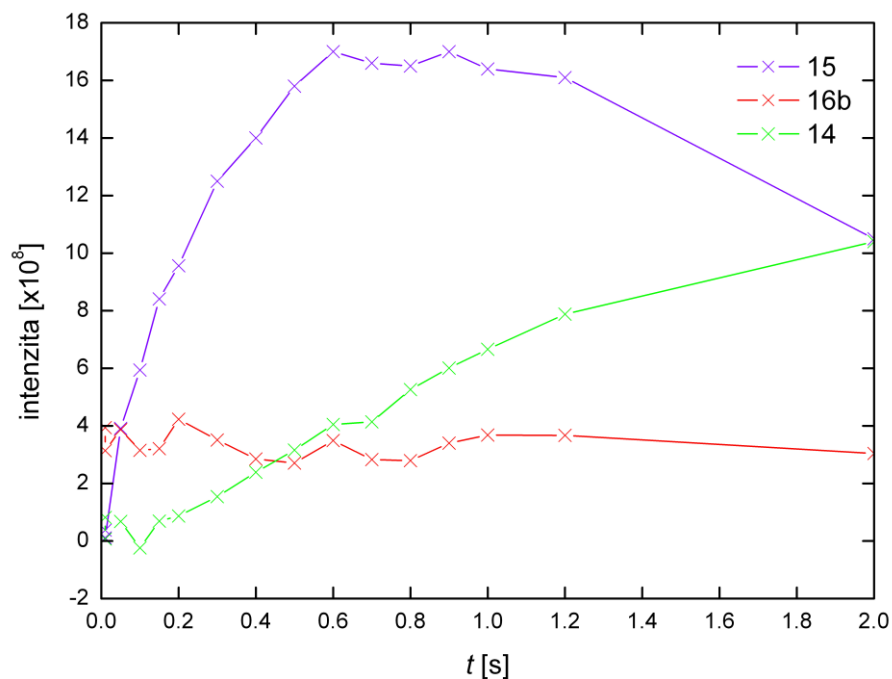


Obr. P18.  $^{19}\text{F}$  NMR spektrum pro reakci hydrátu 11 s 3 ekv. BuOH v rovnováze po přidání ms. Signály pro keto skupiny při  $-73.41$  ppm pro 11c a  $-73.73$  ppm pro 11d jsou opomenuty pro přehlednost.

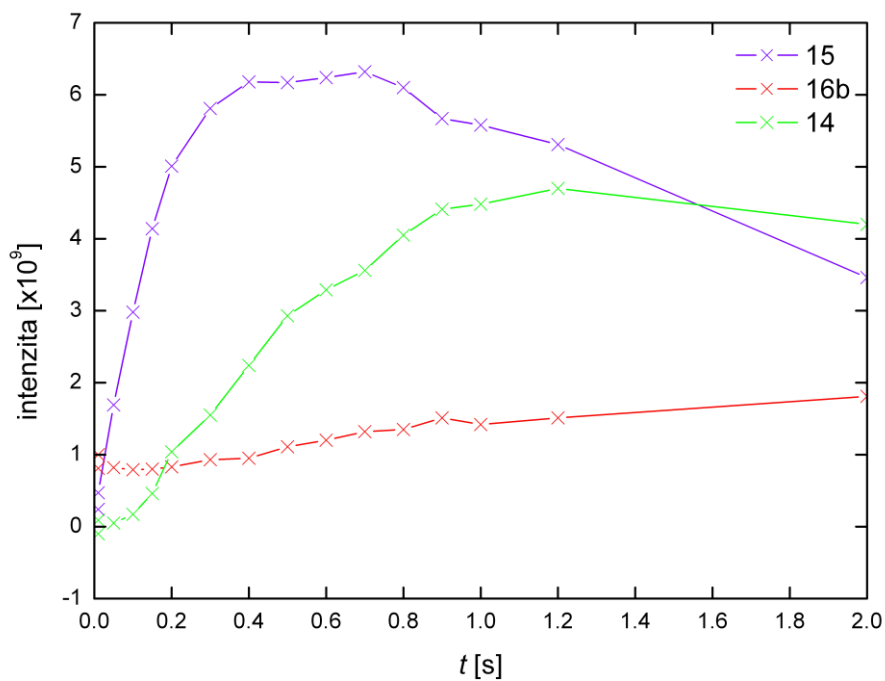


Obr. P19.  $^{19}\text{F}$  NMR spektrum pro reakci hydrátu 11 s 2 ekv. BuOH v přítomnosti  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  a ms.

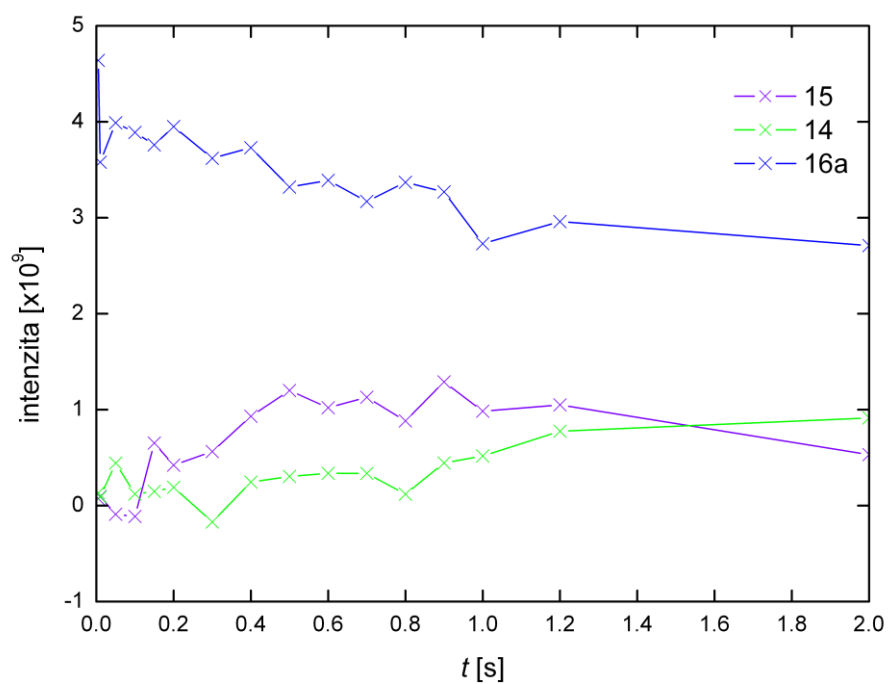
## Dynamické výměny



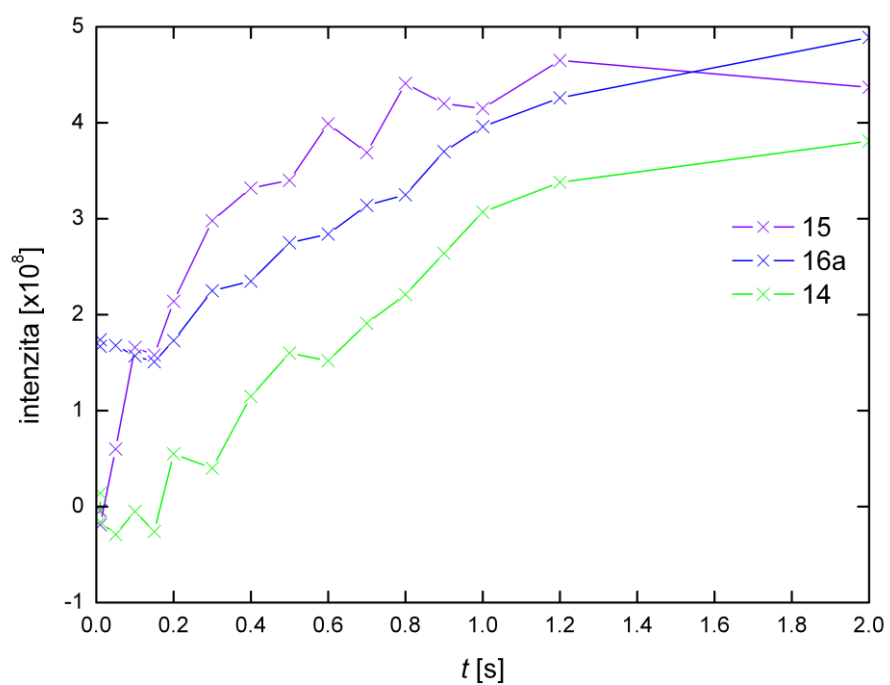
Obr. P20. Vývoj signálů jednotlivých struktur v dynamické rovnováze po selektivní excitaci signálu pro hemiacetal 16a ( $-83.1$  ppm) při teplotě 25 °C.



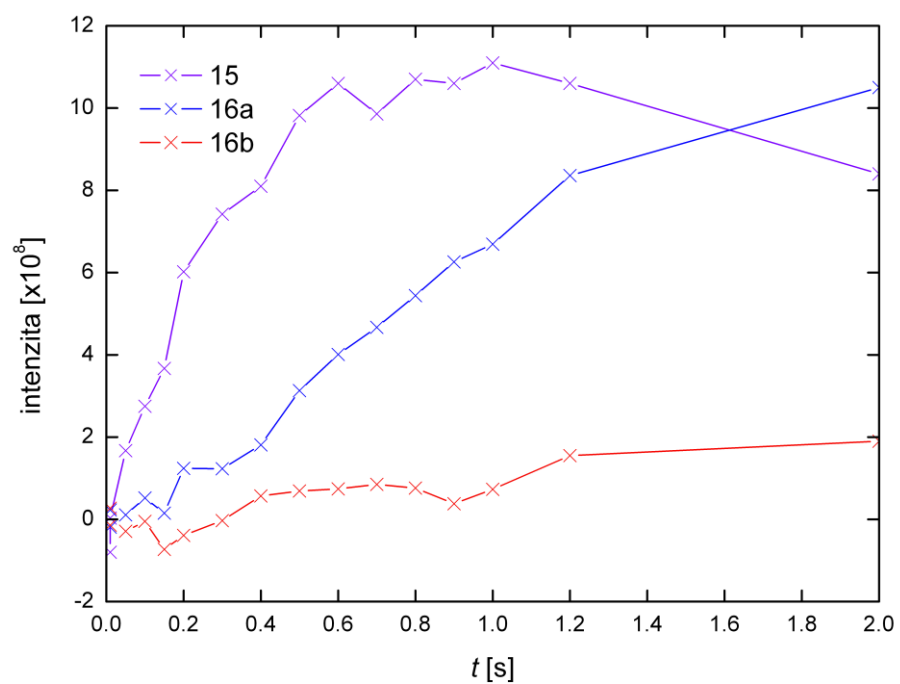
Obr. P21. Vývoj signálů jednotlivých struktur v dynamické rovnováze po selektivní excitaci signálu pro hemiacetal 16a ( $-83.1$  ppm) při teplotě 40 °C.



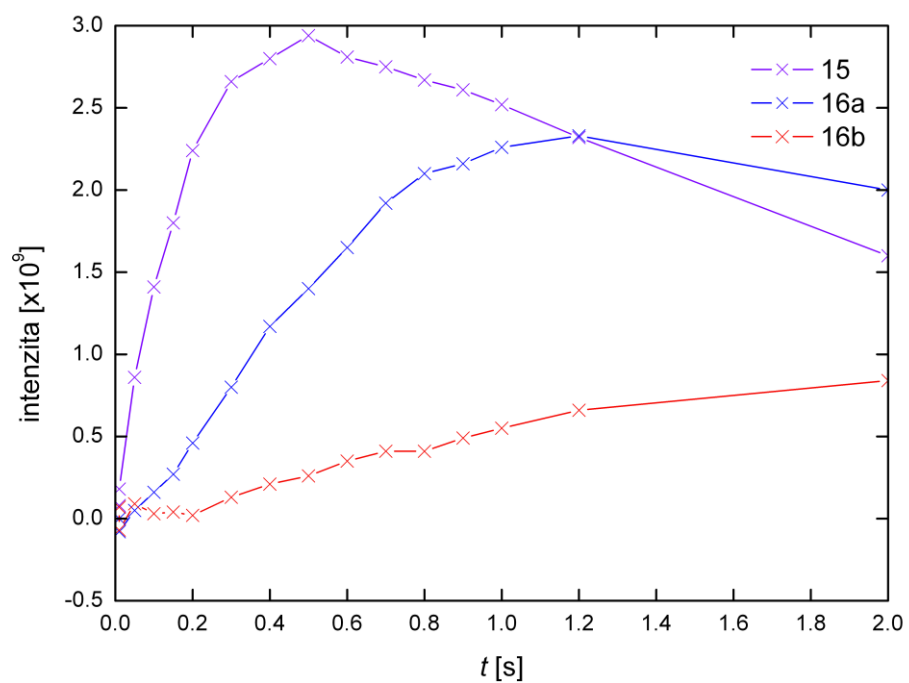
Obr. P22. Vývoj signálů jednotlivých struktur v dynamické rovnováze po selektivní excitaci signálu pro hemiacetal 16b (−83.2 ppm) při teplotě 25 °C.



Obr. P23. Vývoj signálů jednotlivých struktur v dynamické rovnováze po selektivní excitaci signálu pro hemiacetal 16b (−83.2 ppm) při teplotě 40 °C.



**Obr. P24.** Vývoj signálů jednotlivých struktur v dynamické rovnováze po selektivní excitaci signálu pro hydrát 14 (–84.4 ppm) při teplotě 25 °C.



**Obr. P25.** Vývoj signálů jednotlivých struktur v dynamické rovnováze po selektivní excitaci signálu pro hydrát 14 (–84.4 ppm) při teplotě 40 °C.